

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

**Nuevos agentes uricosúricos : síntesis y estudio de la relación
entre la estructura química y la actividad biológica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Fernando Dorrego Rodriguez

DIRECTOR:

Carlos Sunkel Letelier

Madrid, 2015

Fernando Dorrego Rodríguez

TP
1980
089



X-53-044145-2

NUEVOS AGENTES URICOSURICOS. SINTESIS Y ESTUDIO
DE LA RELACION ENTRE LA ESTRUCTURA QUIMICA
Y LA ACTIVIDAD BIOLOGICA

Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Complutense de Madrid
1980



BIBLIOTECA

© Fernando Dorrego Rodríguez
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1980
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-18726-1980

FERNANDO DORREGO RODRIGUEZ

NUEVOS AGENTES URICOSURICOS.
SINTESIS Y ESTUDIO DE LA RELACION
ENTRE LA ESTRUCTURA QUIMICA Y
LA ACTIVIDAD BIOLOGICA

Director :

D. Carlos Sunkel Letelier
Doctor en Ciencias Químicas
Jefe Técnico de Investigación de
Laboratorios Alter, S.A.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Ciencias Químicas

Madrid, 1980

El presente trabajo se ha realizado en su totalidad en el Departamento de Investigación de Laboratorios Alter S.A..

Al Dr. D. Carlos Sunkel Letelier que propuso el tema e hizo posible su realización, con su constante interés y animo, deseo expresar mi más sincero agradecimiento; extensivo al Prof. Dr. D. Manuel Armijo y Valenzuela.

Mi reconocimiento al Prof. Dr. D. José Luis Soto Cámara , por su atención y acogida en el Departamento de Química Orgánica.

Igualmente, agradezco la colaboración de D. Fernando Caudovilla Marcellán por la realización de los análisis fisico-químicos. A Dña. Pilar Ortega Navarrete y a D. Salvador Alonso García la determinación de los valores de la actividad biológica. A D. Fernando Cillero Grafulla su valiosa ayuda y estímulo. Y a Dña. Rosa Ciales Saseta y a D. José Serrano González su directa colaboración.

Finalmente, mi especial agradecimiento a Laboratorios Alter S.A. por la oportunidad ofrecida para la realización de este trabajo.

INDICE

INDICE

	<u>pág.</u>
1.- INTRODUCCION	1
2.- FUNDAMENTOS TEORICOS	7
2.1.- DISEÑO DE DROGAS. MODIFICACIONES MOLECULARES	7
2.2.- RELACION ESTRUCTURA QUIMICA - ACTIVIDAD BIOLOGICA	8
2.2.1.- Modificaciones moleculares en Química Médica	8
2.2.2.- Desarrollo histórico	9
2.2.3.- El complejo sistema biológico. Método de Hansch	15
2.2.4.- Expresión de la actividad biológica relativa	26
2.2.5.- Confirmación de la relación parabólica entre actividad biológica y log P	27
2.2.6.- Análisis de la actividad intrínseca	30
2.3.- BASES DE ESTUDIO	36
2.3.1.- Ecuación de Hansch	36
2.3.1.1.- Parámetros lipofílicos	36
2.3.1.2.- Parámetros electrónicos	38
2.3.1.3.- Parámetros estéricos	40
2.3.2.- Aplicaciones empíricas del Método de Hansch. Método de Topliss	41
2.4.- AGENTES URICO-SURICOS. PROBENECID	45
2.4.1.- Hiperuricemias y su terapéutica	45
2.4.2.- Probenecid	48

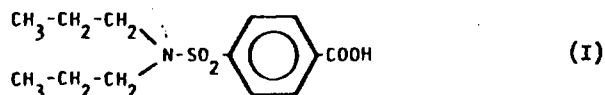
	- v -	
		<u>pág.</u>
3.- TRABAJO EXPERIMENTAL Y RESULTADOS		50
3.1.- ESTRUCTURA Y SINTESIS DE LOS COMPUESTOS ESTUDIADOS .		50
3.1.1.- Estructuras de los compuestos		50
3.1.2.- Síntesis de ésteres y homólogos cíclicos del Probenecid		52
3.2.- ESTUDIO BIOLOGICO. DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD BIOLOGICA		70
3.2.1.- Método de medida y resultados		70
3.3.- ESTUDIO DE LA RELACION ESTRUCTURA QUIMICA - ACTIVIDAD BIOLOGICA		72
3.3.1.- Método operacional de Topliss		72
3.3.1.1.- Esteres alifáticos del Probenecid .		75
3.3.1.2.- Esteres fenólicos del Probenecid .		76
3.3.2.- Método de Hansch. Correlación cuantitativa estructura química - actividad biológica . .		78
3.3.2.1.- Elección y cálculo de parámetros .		79
3.3.2.2.- Ajuste de ecuaciones. Tratamiento estadístico		90
3.3.2.3.- Comentarios a las ecuaciones de co- rrelación		103
3.3.3.- Comparación de los métodos de Hansch y Topliss		107
4.- CONCLUSIONES		108
5.- ESPECTROSCOPIA		110
6.- BIBLIOGRAFIA		184

1.- INTRODUCCION

1.- INTRODUCCION

En el Departamento de Investigación de Laboratorios ALTER, se ha diseñado una serie de drogas uricosúricas, mediante la planificación de su síntesis y la selección de las moléculas de mayor interés farmacológico.

Estas drogas uricosúricas presentan una estructura relacionada con el ácido 4-(di-n-propil-amino)-sulfonil benzoico, (I), PROBENECID, (150) : un agente uricosúrico empleado en el tratamiento de la gota crónica y de las hiperuricemias en general.



Dentro del diseño de drogas, las modificaciones moleculares realizables sobre una estructura activa, son de dos tipos:

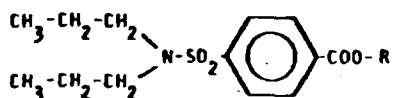
- . variaciones estructurales, con las que se obtienen nuevas moléculas relacionadas con la originaria y que presentan actividad "per se";
- . y prodrogas, estructuras derivadas de un compuesto activo que, en el organismo vivo se transforman en él, y a ello deben su actividad.

Entre las varias posibilidades de modificaciones moleculares, factibles en la obtención de agentes uricosúricos relacionados con el Probenecid, se eligieron:

- Obtención de prodrogas mediante sustituciones en el grupo carboxilo (ésteres).
- Variaciones estructurales en las cadenas alifáticas unidas al nitrógeno sulfamófilo (homólogos ofólicos).

Según estas directrices, se han sintetizado los siguientes compuestos:

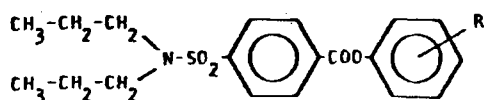
A) Esteres alifáticos



donde, R es:

metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; secbutilo; terbutilo; n-pentilo; isopentilo; n-octilo; ciclopentilo; y ciclohexilo.

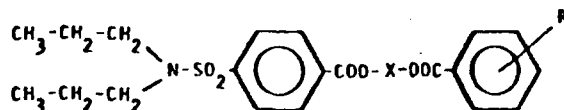
B) Esteres fenólicos



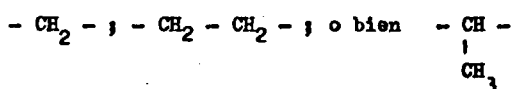
donde, R es:

H ; 4F ; 4 - Br ; 4 - I ; 2 - Cl ; 3 - Cl ; 4 - Cl ; 2 - CH₃ ;
 3 - CH₃ ; 4 - CH₃ ; 2 - NO₂ ; 3 - NO₂ ; 4 - NO₂ ; 2 - OCH₃ ;
 3 - OCH₃ ; 4 - OCH₃ ; 3 - CF₃ ; 2,4 - Cl₂ ; 3,4 - Cl₂ ; 3,5 - Cl₂ ;
 y 4 - C - (CH₃)₃ .

C) Esteres mixtos



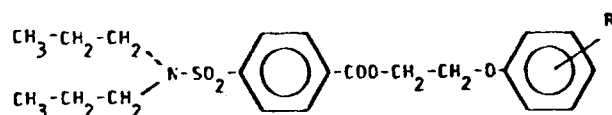
donde, X puede ser:



y R:

H ; 2 - Cl ; 3 - Cl ; 4 - Cl ; 2 - CH₃ ; 3 - CH₃ ; 4 - CH₃

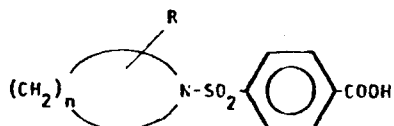
D) Esteres β-fenoxi-etilénicos



donde, R es:

H ; 2 - Cl ; 3 - Cl ; 4 - Cl ; 2 - CH₃ ; 3 - CH₃ ; 4 - CH₃ .

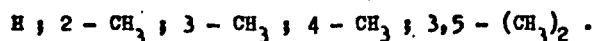
E) Homólogos cíclicos



donde,

n : 4 , 5 , 6 .

En el caso de $n : 5$, R puede ser:



En el caso de $n : 4 \text{ ó } 6$, $R = H$.

La correlación estructura química - actividad biológica necesaria para la síntesis de nuevos derivados y para un mayor conocimiento de la interacción droga-receptor, se estudió y realizó bajo dos aspectos:

- Según el esquema operacional de Topliss (137), se programó y realizó la síntesis de las series A) y B), ésteres alifáticos y fenólicos.

- Con todas las series sintetizadas, se ha realizado un estudio cuantitativo de la relación estructura química - actividad biológica, según el método de Hansch (31), correlacionando el logaritmo de la respuesta obtenida a dosis equimolecular, con tres parámetros básicos en la relación actividad - energía libre: π (parámetro lipofílico), σ (parámetro electrónico) y E_s (parámetro estérico).

Las correlaciones se han ajustado a cada una de las series por separado y, en conjunto, obteniendo en cada caso, siete ecuaciones de correlación, entre las cuales, se escogió la más significativa estadísticamente.

Finalmente, y para las series A) y B), se han comparado los métodos de Hansch y Topliss, en cuanto a operatividad.

2.- FUNDAMENTOS TEORICOS

2.- FUNDAMENTOS TEORICOS

2.1.- DISEÑO DE DROGAS, MODIFICACIONES ESTRUCTURALES

En los últimos cien años, se han multiplicado los esfuerzos con el fin de correlacionar los cambios en la estructura molecular con las variaciones en la actividad farmacológica.

Hasta 1950, la mayoría de los estudios eran empíricos y cualitativos, pero los más recientes trabajos marcan un esfuerzo por realizar relaciones cuantitativas, mediante modelos matemáticos con capacidad predictiva.

Paralelamente al aumento de interés en las relaciones cuantitativas estructura química - actividad biológica (QSAR), se han perfeccionado las técnicas de medida de los factores fisicoquímicos asociados a cada mecanismo biológico particular.

El fin es obvio: predecir la actividad biológica de una molécula antes de realizar la evaluación en el laboratorio, o incluso antes de su síntesis, con el propósito de reducir los costos y el tiempo empleado en la síntesis y en las pruebas biológicas, por una parte, y, por otra, con el fin de elucidar el mecanismo de interacción entre las moléculas de la droga y el sistema biológico.

2.2.- RELACION ESTRUCTURA QUÍMICA - ACTIVIDAD BIOLÓGICA

2.2.1.- Modificaciones moleculares en Química Médica

Los estudios de correlación entre estructura química y actividad biológica, se encuentran entre los de primera línea de la Química Médica actual, siendo su objeto, tanto el conocimiento de la acción de las drogas, como el diseño racional de nuevos y más efectivos compuestos.

A lo largo de la última década, se han realizado importantes avances en los estudios de relación estructura química - actividad biológica; esto se debe, principalmente, a la expresión de los variados aspectos de la "estructura", en función de términos cuantitativos referidos a un estándar, lo que permite relacionarlos con la actividad biológica mediante modelos matemáticos.

En este aspecto, Hammett en 1940 (1), fue el pionero al expresar los cambios en la acidez de los ácidos benzoicos sustituidos mediante la constante ρ .

Expresiones de la relación estructura química - actividad biológica análogas a la expresión de Hammett, se vienen empleando con el fin de interrelacionar los datos biológicos con la estructura química.

La contribución más importante en el campo de la relación estructura química - actividad biológica, se debe al Profesor Corwin Hansch y colaboradores, del Pomona College de Claremont (California). Fue Hansch el primero que dedujo un modelo matemático que indicaba que, la actividad biológica

ca, en ciertos casos, dependía, lineal o parabólicamente, del coeficiente de reparto. Hansch y Fujita (2), definieron la constante π , análoga a la constante de Hammett σ , que mide los cambios en el logaritmo del coeficiente de reparto.

Aplicando las constantes π de Hansch, ha sido posible la obtención de correlaciones entre la estructura química y la actividad biológica de un gran número de pruebas biológicas, tanto "in vitro", como "in vivo", esclareciendo por una parte el mecanismo de acción de las drogas estudiadas, y, por otra parte, poniendo en manos de los químicos un arma poderosa para el diseño de nuevas drogas. Esta técnica se conoce como "Análisis de Hansch" y se expondrá en el capítulo siguiente de forma pormenorizada.

En 1972, Topliss (137), basándose en los estudios de Hansch, propuso un método operativo de síntesis analógica de compuestos con anillos bencénicos o cadenas alifáticas, y cuyo principal atractivo es la carencia de métodos matemáticos y estadísticos complicados.

2.2.2.- Desarrollo histórico

El estudio cuantitativo en la acción de las drogas, depende del modo de expresar la estructura mediante valores numéricos y de la relación de estos valores con los correspondientes cambios en la actividad.

Los primeros valores numéricos, o parámetros, que se emplearon para intentar correlacionar la estructura química con la actividad biológica, se obtuvieron mediante medidas físicas de la molécula completa, y sólo tuvieron éxito, cuando la actividad era casi completamente independiente de pequeños

cambios en la estructura.

Meyer (1899) (4) y Overton (1901) (3), descubrieron la importancia de la solubilidad lipídica como determinante de la actividad biológica, al observar que, el efecto narcótico producido por una amplia variedad de compuestos no iónicos, se correlacionaba con el coeficiente de reparto (P) entre una fase lipídica, por ejemplo cloroformo, y agua. Dentro de los límites que imponía el sistema, encontraron que, cuanto más alto era el coeficiente de reparto, mayor era la narcosis, hasta que la solubilidad lipídica era tan alta, que la sustancia resultaba prácticamente insoluble en agua y perdía la actividad completamente.

Estas primitivas observaciones fueron racionalizadas por Ferguson (5) en 1939, quien dedujo que, en el estado de equilibrio, los principios de la Termodinámica se pueden aplicar a las actividades de las drogas y, por lo tanto, que un parámetro importante a considerar en las actividades narcóticas o depresivas era la saturación relativa de la sustancia en la fase de aplicación (agua, normalmente).

Este razonamiento se conoce como "Principio de Ferguson". Posteriormente, Albert realizó una descripción más detallada del mismo (6).

Los principios termodinámicos se han aplicado en los últimos años a numerosos sistemas biológicos en los que se supone existe un equilibrio, y se han obtenido correlaciones mediante varias constantes físicas como:

- . solubilidad en agua,
- . coeficiente de reparto,

- . tensión superficial,
- . o paracoro.

Estas relaciones tienen, sin embargo, un empleo muy limitado, quedando restringidas, no sólo a ciertos tipos de actividad biológica, como narcosis, anestesia o efectos depresivos, sino que además, se emplean únicamente con sistemas de test simplificados.

En animal completo, tales correlaciones no se obtienen con parámetros sencillos, o, en el mejor de los casos, sólo explican una pequeña parte de la actividad biológica, y esto, entre compuestos de estructuras muy relacionadas.

Los avances inmediatos se realizaron gracias al empleo de constantes para sustituyentes, en lugar de medidas físicas de la molécula total.

Hammett encontró en 1940 que, la reactividad química de los núcleos bencénicos sustituidos en meta y para, se podría correlacionar mediante la fórmula:

$$\log (K_X / K_H) = \rho \pi_X \quad (1)$$

donde,

K_H es la constante de equilibrio o grado de ionización, o lisis en general, del compuesto de origen (sin sustituir); y,

K_X es la constante del derivado sustituido.

La constante σ_X refleja el efecto electrónico del sustituyente; es un parámetro aplicable a muchas y diferentes reacciones (caracterizadas por

distintos valores de ρ), y cuyo valor depende del grado de electronegatividad del sustituyente.

Para la tabulación de las constantes σ , la ionización de los ácidos benzoicos, se definió como estándar, con un valor de ρ igual a 1.

Operando la ecuación (1), se obtiene:

$$\log K_x = \rho \pi_x + \log K_H \quad (2)$$

La ecuación (2) representa una línea de regresión de $\log K_x$ frente a σ ; donde, la pendiente ρ da la "sensibilidad" de la reacción a los cambios de σ , y, la ordenada en el origen, $\log K_H$, la actividad biológica de la molécula no sustituida.

La ecuación de Hammett es el primer ejemplo de relación lineal de energía libre (7).

Hansen en 1962, propuso una aplicación biológica de la ecuación de Hammett, con la ecuación:

$$-\log \{I\} = K_1 \sigma + K_2 \quad (3)$$

en la cual, $\{I\}$, era la concentración de inhibidor del crecimiento bacteriano, en las pruebas bacteriológicas.

Aunque, como reconoció el mismo Hansen, los resultados no fueron muy satisfactorios, sus estudios marcan un paso importante en el desarrollo de la teoría de relación estructura química - actividad biológica.

Al mismo tiempo que Hansen, Zahradnik (9), propuso una ecuación más genérica:

$$\log (\tau_1 / \tau_{Et}) = \alpha \cdot \beta \quad (4)$$

donde,

α es semejante a ρ de Hammett, y β es característica del grupo funcional (análoga a σ), estando calculada para 25 grupos alquilo de 39 sistemas biológicos, mediante medidas de la DL_{50} .

El ajuste era razonablemente bueno, ya que, los efectos electrónicos y estéricos no eran críticos.

Posteriormente se comprobó que, la constante β de Zahradnik estaba relacionada linealmente con los valores de π para sustituyentes alquílicos, (10).

Free y Wilson (11) publicaron en 1964 su método, basado en constantes físicas. Sus investigaciones son simultáneas en el tiempo a las de Hansch, y no se limitan a sustituyentes alquílicos, como sucedía en el método propuesto por Zahradnik. El principal inconveniente de empleo de las constantes es, que están obtenidas con los "mejores valores" para caracterizar la contribución de un sustituyente dado en una determinada posición en la totalidad de la molécula, y, por lo tanto, sólo resultan aplicables para el test del que se hayan deducido.

Este método se ha aplicado a amplias series de compuestos polisustituídos (12), pero, aun cuando las correlaciones obtenidas sean buenas, el método

posee un poder predictivo limitado, ya que se desconoce la constante de cualquier sustituyente nuevo introducido; además, como las constantes no tienen una base bien definida de interacciones fisico-químicas, el resultado es difícil de interpretar en términos mecanísticos.

Hansch (13) revisó los trabajos de Free y Wilson, así como los de Kopecký y col. (14) y Purcell (15), remarcando que, empíricamente, las constantes halladas por estos autores, se podían relacionar con parámetros más fundamentales (por ejemplo: δ con π), de modo que, una vez obtenidos los parámetros por el método de Free y Wilson, se puede intentar una explicación de su significación.

Todos los métodos vistos presentan serios inconvenientes. Unos se concentran en el estudio de un único parámetro, y otros deducen parámetros no fundamentales y, por ende, no utilizables para la predicción de actividades o la diagnosis de mecanismos de acción de las drogas.

Sin valor para discernir el mecanismo o sin ser utilizable en la predicción, la correlación es un fin en sí misma y carece de utilidad para el investigador en Química Médica.

El método de Hansch es multiparamétrico, y tiene en cuenta todos los aspectos de cada grupo que contribuye a la actividad total de la molécula.

Los parámetros empleados son fundamentales y representan relaciones lineales de energía libre, que describen efectos electrónicos, lipofílicos (reparto) y estéricos. Estos parámetros se encuentran tabulados en la bibliografía como constantes fisico-químicas, se pueden estimar por extrapola-

ción, o calcular experimentalmente.

Por otra parte, el modelo de Hansch no está restringido a las situaciones de equilibrio y es aplicable a test biológicos "in vivo".

Actualmente, el modelo de Hansch tiene plena vigencia, y cuando, empleando los tres tipos de parámetros, su aplicación no concluye una buena correlación, se refina mediante parámetros cuánticos (16).

2.2.3.- El complejo sistema biológico. Método de Hansch

La ecuación básica de Hansch, punto de partida de posteriores correlaciones, se obtuvo al considerar el caso general de una droga aplicada a cualquier sistema biológico, tanto complejo, como un animal vivo, como sencillo, caso de una enzima soluble, "in vitro", (2).

En cualquier test biológico sólo son mensurables dos cantidades:

- la cantidad de compuesto administrado (dosis), y
- la actividad biológica (respuesta) obtenida..

La respuesta viene determinada por la estructura, en cuanto que de ésta dependen las propiedades físico-químicas del compuesto; en una serie de compuestos homólogos, los cambios en la estructura se pueden correlacionar con cambios en la actividad biológica.

El problema se considera, en primer lugar; en un sistema animal, donde,

- . el grado de absorción de la droga,
- . el transporte hasta el lugar de acción,

- . las reacciones metabólicas,
- . el modo y grado de excreción,
- . y la actividad intrínseca sobre un receptor,

pueden contribuir conjuntamente al efecto que se observa.

De entre estos aspectos, tienen importancia capital, la absorción desde la fase de aplicación y el consiguiente transporte al lugar de acción, que se realiza a través del balance lipofílico-hidrofílico, y que viene expresado por el coeficiente de correlación.

Collander (17) encontró que, el grado de transporte de varios compuestos orgánicos a través del material celular de la *Nitella*, era proporcional al logaritmo de sus coeficientes de reparto entre un solvente orgánico y agua.

Milborrow y Williams (18) confirmaron este trabajo al reexaminarlo.

Los factores físico-químicos involucrados en estas interacciones se ignoraron durante mucho tiempo, o se consideraron tan sólo cualitativamente, debido a que las transformaciones metabólicas y la actividad del receptor estaban reguladas por enzimas, y eran mucho más sensibles a pequeños cambios en la estructura molecular. Se hablaba vagamente, de un "locus" hidrofóbico en un enzima, sin saber por qué ese lugar tenía mayor afinidad por un ciclohexilo que por un fenilo, siendo ambos grupos lipofílicos.

Igualmente ocurría con el lugar de unión catiónico, sin conocer el tamaño del catión que actuaba.

De hecho, las constantes de equilibrio de las reacciones enzimáticas de-

penden, casi enteramente, de las afinidades por el sustrato o inhibidor, y la afinidad, a su vez, está controlada por el tamaño y configuración molecular, distribución electrónica y lipofilia, las cuales pueden expresarse cuantitativamente en términos de constantes fisico-químicas (19).

A pesar de que diferentes factores pueden estar involucrados en un sistema biológico, Hansch partió de asumir que, para una serie homóloga, una "reacción" particular puede ser clave y puede controlar el equilibrio.

El desarrollo de la ecuación es, por tanto, análogo a la deducción de las ecuaciones que expresan el equilibrio de la reacción a partir, simplemente, de la teoría cinética.

Si K_x es la constante de equilibrio o disociación de una reacción decisoria, la cual es posible, aunque no necesariamente, en el lugar de acción de la droga; C es la dosis; y A representa la probabilidad de una molécula de alcanzar este lugar crítico en un intervalo de tiempo dado; entonces, la ecuación {5} expresa la velocidad de respuesta biológica:

$$\frac{d(\text{respuesta})}{dt} = A \cdot C \cdot K_x \quad (5)$$

En la figura 1, se refleja esta idea; las moléculas, después de haber sido administrada una dosis C , siguen un camino a través del material celular, que es, según Hansch, un proceso de "recorrido al azar", hasta acumularse, en una concentración efectiva, en un lugar crítico.

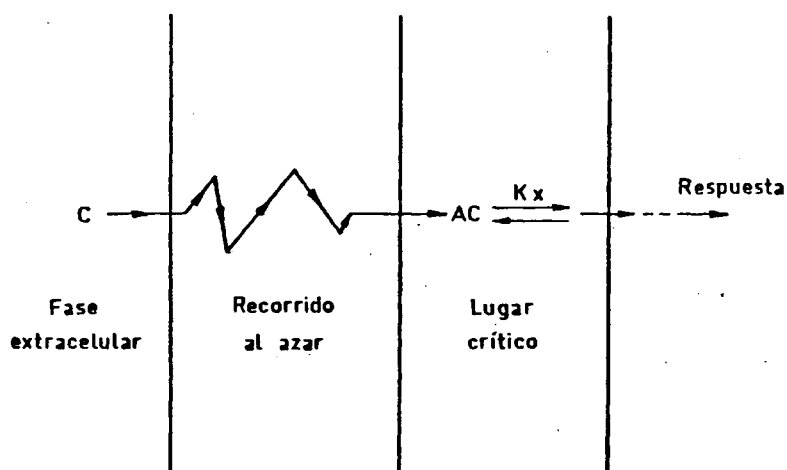


FIGURA 1

El "recorrido" de una droga.

Según Hansch y Fujita (2).

Hansch, siguiendo el trabajo de Collander, decidió relacionar A con P , y los cambios de A , para una serie de compuestos homólogos, con los cambios en el $\log P$. Estos cambios se pueden expresar en forma de constantes para cada sustituyente, que Hansch denominó: constantes π , definiendo π según una relación semejante a la de Hammett:

$$\pi = \log \left(\frac{P_X}{P_H} \right) \quad (6)$$

$$\pi = \log P_X - \log P_H \quad (7)$$

donde, P_X y P_H , son los coeficientes de reparto de los compuestos sus
tituido y sin sustituir.

Los coeficientes de reparto, y, por ende, π , se miden en el sistema
octanol - agua, como representativo de las fases biológicas lipídica y
acuosa. Un valor negativo de π , indica un cambio hacia mayor afinidad
por la fase acuosa, y un valor positivo, mayor afinidad por la lipídica.

De la misma forma que σ es un parámetro relacionado con la energía li-
bre, π expresa la variación de energía libre, al pasar un derivado de
una a otra fase.

Hansch a partir de esto, asume la hipótesis de que la probabilidad A
está relacionada con $\log P$, para la molécula completa, o con π para
cambios en una serie homóloga, resultando una distribución normal de
Gauss, expresable por:

$$A = f(\pi) = \frac{1}{a} \exp \left\{ - \frac{(\pi - \pi_0)^2}{b} \right\} \quad (8)$$

donde, a y b son constantes, y π_0 es el valor máximo de π en
la distribución (moda).

La figura 2 expresa esta idea que, si bien es empírica, se ha comprobado

se cumple para gran número de series de compuestos a los que se han realizado test biológicos; y la lipofilia relativa al aumentar, hace crecer la actividad biológica, alcanzar un máximo y descender nuevamente.

"In vivo", generalmente, se puede esperar que, para una droga muy soluble en agua, ($\log P$ bajo o negativo), la probabilidad de alcanzar un receptor

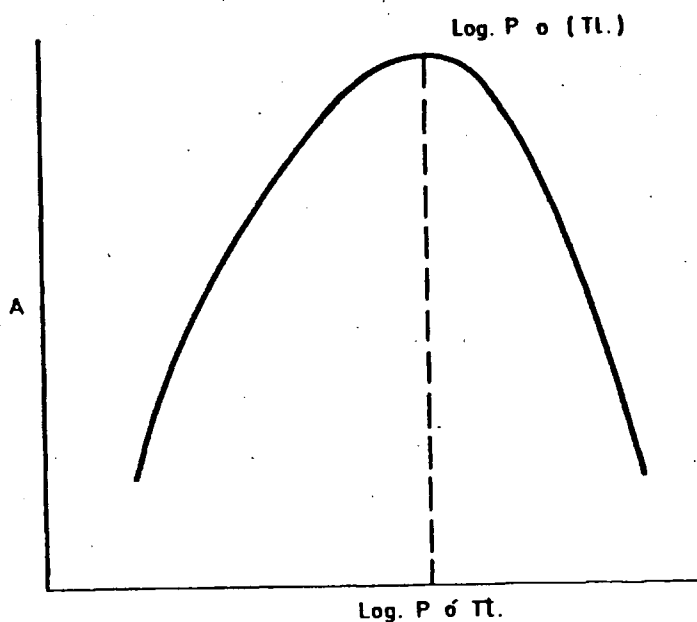


FIGURA 2

Probabilidad de distribución para las moléculas al variar la lipofilia

distante puede rebajarse por la rápida excreción.

Cuando $\log P$ crece, el transporte es más favorable, y A puede alcanzar un máximo; al incrementar más la lipofilia, se favorece la desactivación metabólica; y, finalmente, con una lipofilia extrema, el transporte de la droga a través de las fases acuosas puede llegar a ser tan desfavorable que A sea nula.

Hansch apuntó que, aproximadamente, la relación $\log P$ y la actividad biológica, pueden tener una relación lineal, cuando se escoge para su estudio, un rango de valores de $\log P$ limitado, (valores de $\log P$ en el inicio o final de la curva); (figura 3). Esto explica los resultados de Collander.

Al sustituir A de la ecuación (8) en (6) resulta:

$$\frac{d(\text{respuesta})}{dt} = \frac{-(\pi - \pi_0)^2 / b}{a} C K_x \quad (9)$$

Si C es la concentración necesaria para producir una respuesta constante, (D.L.₅₀, D.E.₅₀, % de inhibición, etc.) en un intervalo determinado de tiempo, $d(\text{respuesta}) / dt$ se puede considerar constante.

Tomando logaritmos en (9) e infiriendo las constantes, resulta:

$$\log (1/C) = -K \pi^2 + K' \pi \pi_0 - K'' \pi_0^2 + \log K_x + K''' \quad (10)$$

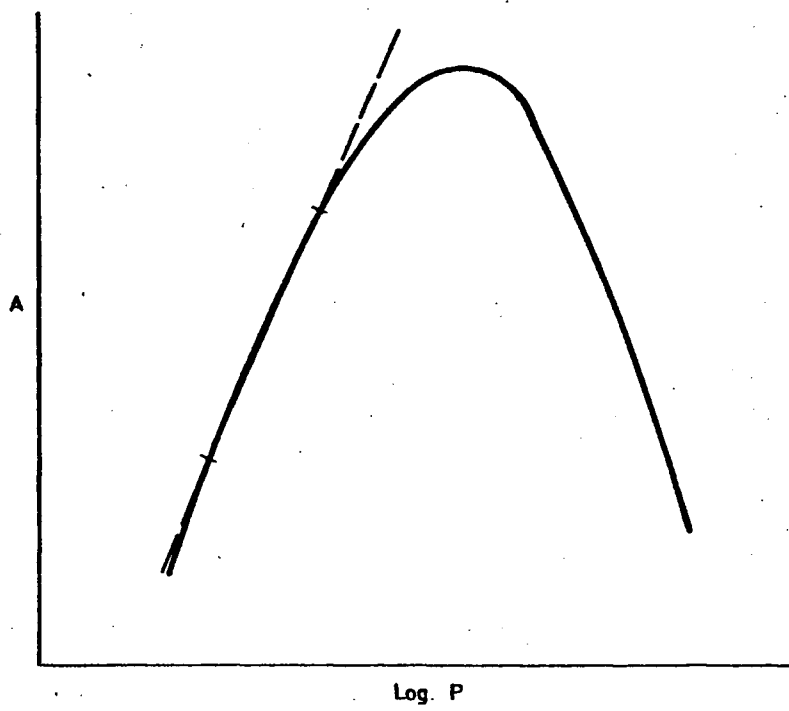


FIGURA 3

Relación lineal de $\log P$ y A , prácticamente lineal,
en un rango limitado

Como π_0 es, además, constante (valor óptimo : figura 2), se obtiene una expresión relacionando la actividad biológica relativa como $\log (1/C)$ con un parámetro medible π y a una constante de velocidad K_X de la reacción crítica.

Siguiendo un procedimiento similar al de Hansen y asumiendo que K_X depende de la mayor o menor facilidad de cesión de electrones por el sustituyente, se puede sustituir el $\log K_X$ de la ecuación de Hammett (3) y, reuniendo todas las constantes en una sola, se obtiene la ecuación de Hansch:

$$\log (1/C) = K_1 \pi - K_2 \pi^2 + K_3 \sigma + K_4 \quad (11)$$

(Si se supone que K_X no depende sólo de σ sino también de E_s (efecto estérico), se obtiene directamente la ecuación:

$$\log (1/C) = K_1 \pi - K_2 \pi^2 + K_3 \sigma + K_4 E_s + K_5 \quad (11a)$$

idéntica a la que se deducirá posteriormente (19) .

Existen una serie de puntos fundamentales en el análisis de Hansch, cuando se emplea la ecuación (11a) u otras relacionadas. Estos son:

1.- La(s) ecuación(es) de Hansch, aunque derivada(s) empíricamente, se han empleado con éxito en la correlación de una gran variedad de test, tanto "in vivo", como "in vitro", (20).

El cálculo de los coeficientes de cada uno de los parámetros, se realiza

por el método de los mínimos cuadrados, mediante una regresión lineal múltiple.

2.- En los test "in vitro" más sencillos, el término en π^2 no es necesario; el término en π ó P , en este caso, es una medida de la energía de unión lipofílica (21), entre el compuesto y el receptor, y se puede considerar como el simple reparto entre una fase acuosa y el receptor lipofílico.

3.- La ecuación es una relación lineal de energía libre. Por ello, se ha intentado sustituir σ por otros parámetros, con el fin de expresar la interacción entre droga y receptor. Así, no sólo se han empleado las distintas constantes σ , σ^+ y σ^- de Hammett (7), sino también constantes homolíticas (22), y otras que representan las fuerzas de atracción intermoleculares, como el momento dipolar (μ) o la polarizabilidad (α ó P_E).

4.- Ya que todos los parámetros empleados tienen un sentido físico, se puede obtener un mayor conocimiento, tanto del mecanismo de acción y de la localización del lugar crítico (receptor), como de los factores que afectan al transporte de la droga.

De todo esto se deduce el valor como técnica de diagnóstico del análisis de Hansch.

5.- La actividad de derivados hipotéticos, puede estimarse a partir de la ecuación, suponiendo idéntico mecanismo de acción o la misma eta

pa limitante. Esto da un valor predictivo al análisis de Hansch, ayudando a decidir cuando terminar una serie, o cuál sustituyente introducir para una actividad máxima, óptima selectividad, o transporte favorable.

Hay que enfatizar que $\log P$ y π son términos aditivos de energía libre y, por ende, se puede escribir para cualquier molécula:

$$\log P = \sum_{i=1}^n \pi_i \quad (12)$$

cuando se divide la molécula en n partes, arbitrariamente.

Esta relación se emplea, tanto en la predicción, como en el cálculo de $\log P$ ó π , a partir de valores de π .

Esta ecuación no se cumple, solamente, si las interacciones electrónicas o las fuerzas intermoleculares son muy fuertes, siendo esto muy poco frecuente.

Por ello, los valores calculados son, en general, lo suficientemente exactos para emplearlos con los datos biológicos, como se realiza normalmente en la práctica.

Cuando se comparan moléculas muy poco relacionadas entre sí, puede resultar que, el término en σ , que caracteriza las variaciones de los efectos electrónicos cuando se cambia un sustituyente, no se puede aplicar.

Este problema se puede resolver, en la mayoría de los casos, considerando la influencia general de la estructura en la densidad electrónica, emplean

do en lugar de σ , $\Sigma \sigma$ ó pK_a .

Para moléculas neutras, y para situaciones en que cambios en la ionización producen muy pequeñas diferencias en la penetración de la droga, respecto a otras de la serie, se puede utilizar la ecuación (13) :

$$\log (1/C) = K_1 \pi - K_2 \pi^2 + K_3 \quad (13)$$

2.2.4.- Expresión de la actividad biológica relativa

La ecuación básica de Hansch indica que, cuando se estudian moléculas con un intervalo amplio de $\log P$, la actividad relativa depende parabólicamente de $\log P$. Esta dependencia parabólica se deduce suponiendo que, cuando exista una probabilidad máxima de que la molécula alcance el lugar de acción, el valor del $\log P$ es el óptimo.

La misma suposición se puede realizar para una dosis fija, ya que una cierta fracción de moléculas alcanza el sitio de acción en un intervalo de tiempo dado, y esta fracción tendrá un máximo para un valor óptimo de $\log P$.

La respuesta biológica podrá variar según el número de moléculas que alcanzan el sitio crítico y, volviendo sobre la ecuación (9), se puede considerar que, la dosis C es constante, y que, $d(\text{respuesta})/dt$ varia. Tomando logaritmos y modificando las constantes, resulta:

$$\log \left(\frac{d(\text{respuesta})}{dt} \right) = K_1 \pi - K_2 \pi^2 + K_3 \sigma + K_4 \quad (14)$$

El primer miembro de la ecuación (14) representa la actividad biológica relativa para una dosis constante, y se representa como $\log BR$.

Existen, por lo tanto, dos vías para tomar los datos biológicos, bien fijar la dosis y medir la respuesta, o fijar la respuesta y buscar la dosis requerida.

En ambos casos debe prefijarse un intervalo de tiempo para el ensayo, y las medidas deben realizarse en las zonas lineales de las curvas para todos los compuestos.

La figura 4, muestra lo expuesto, y la ecuación (15) es una expresión general, (23), de la ecuación de Hansch (19).

$$\log BR = \log (1/C) = K_1 \pi - K_2 \pi^2 + K_3 \sigma + K_4 \quad (15)$$

Ariëns (24), hace hincapié en la necesidad del estudio previo de las curvas en la dosis respuesta en el estudio estructura química - actividad biológica, pues si así no se realizaran, las interpretaciones podrían resultar erróneas.

2.2.5.- Confirmación de la relación parabólica entre actividad biológica y $\log P$

La relación parabólica entre $\log BR$ o $\log (1/C)$, y π o $\log P$, deducida empíricamente, ha recibido confirmación experimental total y justificación matemática.

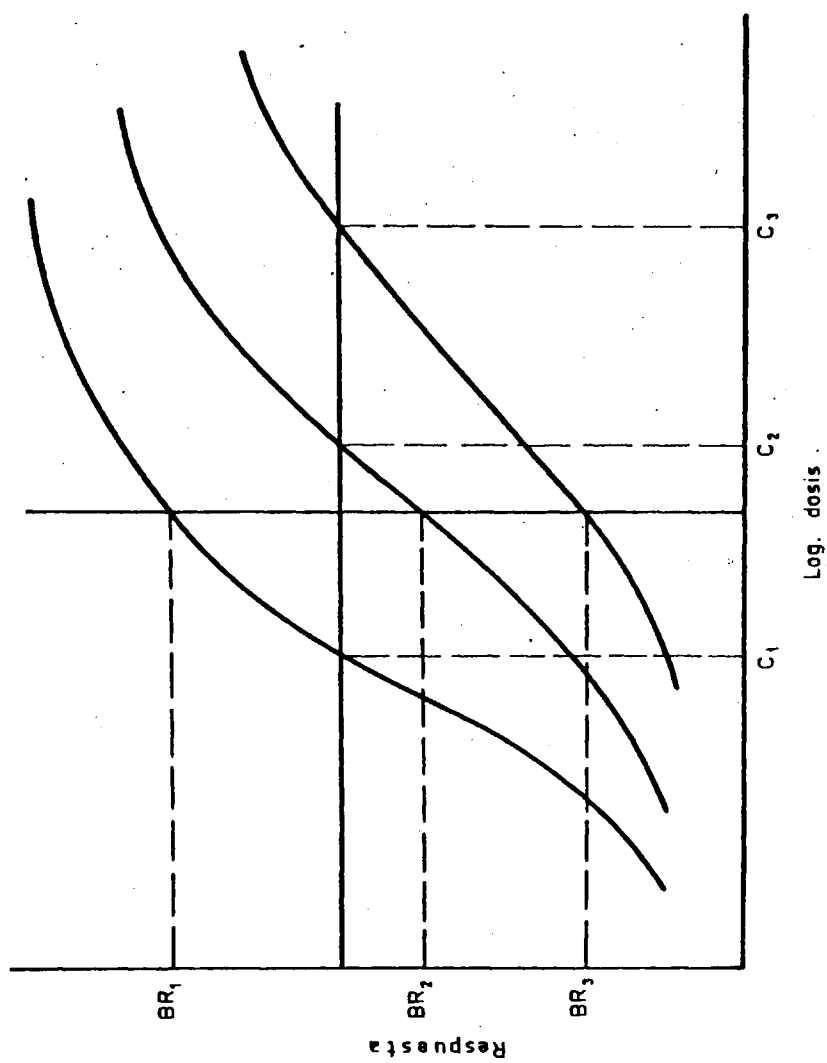


FIGURA 4

Curvas dosis - respuesta

El camino por el cual $\log P$ determina la concentración de una droga en el lugar de acción, fue demostrado por Hansch y col. (24), a partir de los resultados de Soloway y col. (25), dentro del campo de la investigación de drogas anticancerígenas.

El concepto de $\log P$ óptimo, se justificó por consideración de un modelo cinético sencillo, (26), que describiera el movimiento de las moléculas a través de una serie de compartimentos acuosos, separados por barreras lipídicas.

Un sistema de ecuaciones diferenciales para las concentraciones de moléculas en cada compartimento, y a intervalos de tiempo dados, se resuelve para tiempos, número de barreras y concentraciones iniciales arbitrarios.

Los resultados dan una relación parabólica entre el logaritmo de la concentración y $\log P$, en cualquier compartimento.

Más convincente que la medida directa de la acumulación de compuestos o los resultados del modelo cinético, es la demostración práctica de la dependencia parabólica, en multitud de sistemas estudiados.

En los casos en que el término del cuadrado no es necesario, se han tomado valores de $\log P$ sub o supra - óptimos, con lo cual los puntos se encuentran en la parte virtualmente lineal de la parábola, (figura 3).

2.2.6.- Análisis de la actividad intrínseca

En un sistema biológico complejo, la probabilidad de las moléculas de una droga de ser transportadas a un lugar crítico de acción, puede determinar ampliamente la magnitud de la respuesta.

En el análisis de regresión múltiple, esta dependencia del transporte viene caracterizada por la necesidad de incluir un término en $\log P$ ó π^2 .

En el estudio de un sistema "in vitro" muy simple, es posible el empleo del método de Hansch, para estudiar las interacciones droga-receptor a su nivel más fundamental.

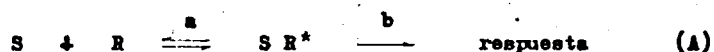
El método depende de la aplicación de constantes termodinámicas, como σ , π ó E_s , que representan los cambios en la magnitud de varias contribuciones físicas (electrónicas, hidrofóbicas, estéricas) de un sustituyente, en la actividad biológica.

Estas contribuciones se suman para obtener el efecto total, que se relacionará con un cambio en la constante de reacción o la respuesta biológica. Esto se conoce como: "Método extratermodinámico" (27).

Cammarata (28) dió una explicación sencilla de la relevancia de este método en las teorías modernas sobre acción de las drogas, al compararla acción de una droga sobre un receptor, con la combinación de un sustrato con una enzima.

Tomando en cuenta esta analogía, y empleando la fórmula de Michaelis -

- Menten, se pueda escribir:



donde,

S es una molécula de droga,

R su receptor, y

S R* es el complejo droga-receptor, que da una respuesta de magnitud A.

Cammarata advirtió que, la distinción entre teorías sobre la acción de las drogas, corresponde a la elección de la etapa determinante del grado de respuesta. Así, en la teoría de Paton (29), la asociación y disociación de una droga con el receptor, (en la ecuación, etapa a), determina la respuesta, mientras que, en la de Ariens y col. (30), se toma la etapa determinante de la respuesta (etapa b). En cualquiera de los dos casos, la actividad de la droga A, se ha de relacionar con la energía libre de formación del complejo droga-receptor, ΔG_{RS} .

Las interacciones electrónicas y estéricas entre la droga y el receptor, así como los cambios conformacionales en el receptor que pueden producirse en el enlace con la droga, son algunos de los factores que pueden afectar a ΔG_{RS} . También puede haber un cambio de energía libre, debido a la desolvatación que acompaña la unión de la droga con el receptor.

Utilizando el procedimiento de Leffler y Grunwald (27), se puede escribir en una primera aproximación:

$$\Delta A \approx \Delta G_{RS} = \Delta G^e + \Delta G^d + \Delta G^s + \Delta G^c$$

donde,

ΔG_{RS} es la suma de las contribuciones independientes de las energías libres, debidas a las interacciones electrónicas: ΔG^e y estéricas: ΔG^s entre la droga y el receptor, a los cambios conformacionales: ΔG^c en el receptor, y a la desolvatación: ΔG^d de la droga.

Para una serie de n drogas, probadas con un receptor común, resultan n ecuaciones como la anterior, y el cambio de actividad δA_n que resulta de un cambio en los sustituyentes, se puede escribir como:

$$\delta A_n \approx \delta (\Delta G^e)_n + \delta (\Delta G^d)_n + \delta (\Delta G^s)_n + \delta (\Delta G^c)_n$$

Si se considera el cambio conformacional constante, (independiente del sustituyente), como sucede a lo largo de una serie de compuestos afines, y de la actuación sobre el receptor semejante, entonces, $\delta (\Delta G^c)_n$ es nula y la ecuación se puede transcribir en otra, en la que los cambios en la energía libre se expresan en base de constantes termodinámicas. Así:

$$\delta A_n = K' \sigma + K'' \pi + K''' E_s + K \quad (16)$$

donde,

σ , π y E_s son las constantes de Hammett, Hansch, y Taft, identificadas con las propiedades electrónicas, lipofílicas (desolvatación) y estéricas del sustituyente.

Combinando la ecuación (16) con la forma general de la ecuación de Hansch, anteriormente obtenida, para un sistema complejo resulta:

$$\log (1/C) = \log BR = K_1 \pi - K_2 \pi^2 + K_3 \log K + K_4 \quad (17)$$

en la cual se relacionan los cambios en la actividad, con diferentes medidas del transporte ($K_1 \pi$ y $K_2 \pi^2$), y con la actividad intrínseca ($K_3 \log K$).

Ya que K , en la ecuación (17), representa la constante de equilibrio para la reacción con el receptor, se puede sustituir $\log K$ por δA_n de la ecuación (16), con lo que resulta:

$$\log (1/C) = K_1 \pi - K_2 \pi^2 + K_3 (K' \sigma + K'' \pi + K''' E_s + K) + K_4$$

y, agrupando términos,

$$\begin{aligned} \log (1/C) = (K_1 + K_3 K'') \pi - K_2 \pi^2 + K_3 K' \sigma + K_2 K''' E_s + \\ + (K_3 K + K_4) \end{aligned} \quad (18)$$

En la ecuación (18), el coeficiente de π se compone de dos sumandos,

uno por el efecto de π en el transporte de la droga, y otro por su efecto en la actividad intrínseca.

Reescribiendo la ecuación (18) resulta:

$$\log (1/C) = \log BR = K_1 \pi - K_2 \pi^2 + K_3 \sigma + K_4 E_s + K_5 \quad (19)$$

que puede ser considerada en cualquier situación.

En la ecuación (19), $\log P$ puede reemplazar a π o $\log pK_a$ a σ , en ocasiones.

Algunos términos pueden suprimirse de acuerdo con el sistema utilizado y las series de compuestos. Cuando la velocidad de transporte no es crítica el término en π^2 no es necesario, al resultar, tras el cálculo estadístico, su coeficiente muy pequeño.

La ecuación (19) se ha obtenido con los parámetros σ y E_s . De hecho, y por un razonamiento análogo, se obtendrían ecuaciones con otros parámetros que midiesen cambios en la energía libre, (31).

Así, se han empleado y emplean, dentro de las constantes hidrofóbicas: R_M y ΔR_M (obtenidas por cromatografía); pK_a , σ_m , σ_p , σ_o , σ^- , σ^+ , σ^* , F y R dentro de los parámetros electrónicos; E_s^o , $P_E(\alpha)$, μ , μ^2 , dentro de los estéricos, y un largo etcétera, que incluye más de 50 parámetros, más o menos utilizados.

En la actualidad, se ha introducido el empleo de parámetros cuánticos con

diferentes resultados, (32), (33), (34).

En el capítulo siguiente se realiza una revisión de los parámetros más inportantes.

2.3.- BASES DE ESTUDIO

2.3.1.- Ecuación de Hansch

La ecuación de Hansch, viene dada por:

$$\log (1/C) = \log BR - K_1 \pi - K_2 \pi^2 + K_3 \sigma + K_4 E_s + K_5 \quad (19)$$

Como ya se indicaba en el capítulo anterior, π , σ , y E_s no representan sino parámetros que miden la energía libre.

Estos parámetros pertenecen a tres grupos diferentes:

- lipofílicos,
- electrónicos y
- estéricos.

A continuación se da una reseña, no sólo de π , σ , y E_s , sino de los parámetros más importantes que se emplean, ((40) a (135)).

2.3.1.1.- Parámetros lipofílicos

Estos parámetros representan un aspecto doble:

- el transporte de la droga hasta su lugar de interacción,
- y la posibilidad de paso a través de la barrera lipídica del receptor, (actividad intrínseca).

Aun cuando en la ecuación (18) se separaban estos dos factores, en la práctica, no se ha podido desdoblar su acción.

En 1963, Hansch y colaboradores iniciaron el empleo de logaritmos del coeficiente de reparto (P), de moléculas completas, para aproximar el factor hidrofóbico o lipofílico, y, en un grado limitado, el estérico.

Igualmente, se ha empleado el parámetro cromatográfico R_M (35), el paracoro (P) (31), (118), y el paracoro ajustado (P^*) (31), (118).

Otros parámetros utilizados, con diferentes éxito, son:

- R_M , definido como $(1-R_F) / R_F$;
- ΔR_F o diferencia de R_F entre el compuesto sustituido y sin sustituir;
- y parámetros de solubilidad en distintos solventes.

Con todo, el parámetro más empleado es el denominado "parámetro de Fujita" (π), que mide la variación de energía libre entre un compuesto sustituido y otro sin sustituyente. Su expresión es:

$$\pi_1 = \log (P_1 / P_0) = \log P_1 - \log P_0$$

donde, $\log P$, coeficiente de reparto, mide el cambio de energía libre para pasar el compuesto de una fase acuosa a otra lipídica de n-octanol, (41), (46), (80) a (95).

El coeficiente de reparto se determina experimentalmente, mediante espectroscopia U.V., o por cromatografía de gases (31).

Nys y Rekker, pusieron de manifiesto la aditividad de $\log P$, inherente

en la definición de π (36), (37), lo que permite un cálculo teórico de $\log P$, a partir de valores de π (39), (40) a (44), cuando la determinación experimental no es posible.

2.3.1.2.- Parámetros electrónicos

Explican diversos aspectos electrónicos de la interacción droga-receptor.

Son más de sesenta, entre parámetros electrónicos puros e índices teóricos mecánico-cuánticos, los que se han empleado, ((40) a (43)), ((45) a (97)), ((99) a (134)).

Los de mayor aplicación son los de Hammett (1), (128), (135).

Originalmente, Hammett definió σ , como:

$$\sigma = 1/\rho \dots \log (K_X / K_H)$$

donde,

K_X y K_H , son las constantes de disociación de los compuestos sustituido y sin sustituir, respectivamente; y

$1/\rho$ es la susceptibilidad al cambio de disolvente.

Según las formas de presentarse el fenómeno electrónico, se emplean parámetros de Hammett ligeramente modificados:

σ_o , σ_m , σ_p : constantes de Hammett para sustituyentes en orto, meta y para, (119), (41), (54), (60), (61), (86),

(120), (91), (66), en el anillo bencénico.

σ^+ : constante polar de Taft, y

σ_I : constante de Taft inductiva, ambas empleadas para sustituyentes alifáticos, (136), (22), (57), (58), (77), (78), (81), (82), (124), (126), (54), (62), (75), (83), (85).

σ^- y σ^+ , para grupos atrayentes o donantes de electrones, (51), (136), (58), (40), (20), (52), (19).

Igualmente, dentro de los parámetros intrínsecamente electrónicos, se encuentran:

- pK_A y ΔpK_A , basados en la constante de ionización, (136), (41), (49), (60), (65), (66), (92), (93), (102).

- α y P_E , respectivamente, polarizabilidad electrónica y molar, (130).

- E_R , constante homolítica para mecanismos radicálicos, (131), (120), (122).

- F y R , constantes de campo inductivo, y de resonancia, (47), (85), (89), (118), (120), (122), (132).

Los más utilizados dentro de los índices teóricos mecanocuánticos, han sido:

- S_R^n y S_R^E , superdeslocalizabilidad nucleofílica y electrofílica, (80), (82), (114).

2.3.1.3.- Parámetros estéricos

Los efectos estéricos de interacción fármaco-receptor son dobles; por una parte, intramoleculares, modificando la reaccionabilidad de los grupos de la droga, que interaccionan con el receptor o, por otra parte, intermoleculares, al interaccionar con el receptor mismo.

Los factores estéricos están interrelacionados con los lipofílicos, aunque sus efectos se estudian separadamente.

El primer parámetro empleado fue el de Taft : E_s , con buenos resultados, (40), (41), (47), (51), (52), (54), (56), (57), (59), (61), (19), (65), (71), (75), (94), (96), (101).

E_s se definió, a partir de la hidrólisis ácida de acetatos α -sustituidos, como:

$$E_s = \log (K_x / K_o)$$

donde, K_x y K_o son constantes de velocidad.

Posteriormente, E_s se modificó para sustituyentes orto, meta y para, E_s^o , E_s^m , E_s^p , (70), (71). De modo semejante se emplea el parámetro de Hancock: E_s^o (76), (13), (136).

Otros investigadores ha empleado el volumen molar M.V. y el radio de van der Waals, (70), (71), (77), (78).

2.3.2.- Aplicaciones empíricas del Método de Hansch. Método de Topliss

Frecuentemente, en el diseño de drogas, se llega al problema de maximizar un tipo particular de respuesta en una serie de compuestos homólogos o análogos.

Cuando es fácil sintetizar entre 6 y 12 compuestos de una serie, los datos de actividad biológica se pueden someter al análisis de Hansch, con fines predictivos de compuestos de actividad óptima.

Sin embargo, cuando los compuestos de una serie presentan dificultades de síntesis, o ésta lleva más tiempo que la determinación de la respuesta biológica, el método de Hansch no resulta operativo.

En esta situación, es preciso encontrar la mayor actividad biológica cuando se han sintetizado un número escaso de compuestos, y seguir un método racional para orientar la selección de los compuestos más prometedores, conforme se realiza la síntesis de los compuestos, seguida de la comprobación de su actividad biológica.

Topliss (137), al reconocer este hecho, ha sugerido el empleo de un esquema operacional no matemático, para la síntesis de compuestos análogos.

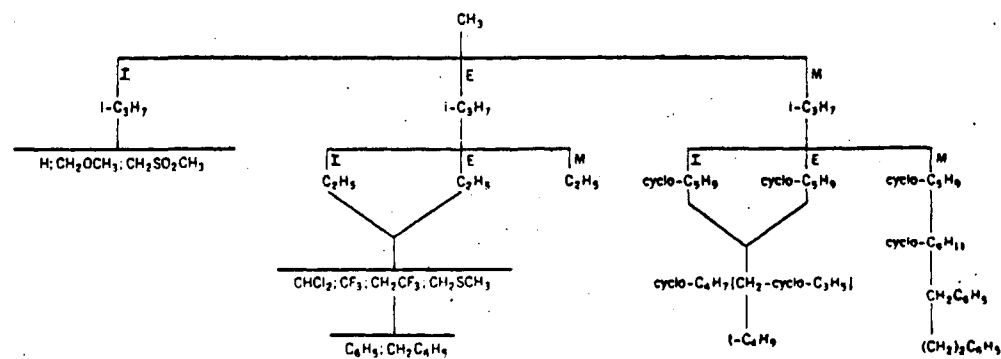
Este método, aunque no utiliza el análisis de regresión múltiple, se basa en los presupuestos de un análisis tipo Hansch, mediante una selección, cualitativa o semicuantitativa, de la combinación de propiedades físico-químicas (π , σ y E_s) del grupo sustituyente, con el fin de alcanzar la máxima actividad biológica.

Topliss presentó dos esquemas, uno para compuestos análogos alifáticos, (figura 5), y otro para compuestos aromáticos, (figura 6), (137).

Los compuestos se van sintetizando y calculando su actividad biológica; según ésta sea igual, mayor o menor, que el anterior compuesto sintetizado, así se continúa la síntesis por la rama de compuestos correspondiente.

Posteriormente, Topliss presentó un sistema de selección de compuestos aromáticos (138), basado en los mismos principios.

Las novedades que presenta son marginales, y tan sólo se ha ampliado a un número mayor de sustituyentes.



Esquema operacional de Topliss. Cadena alifática.

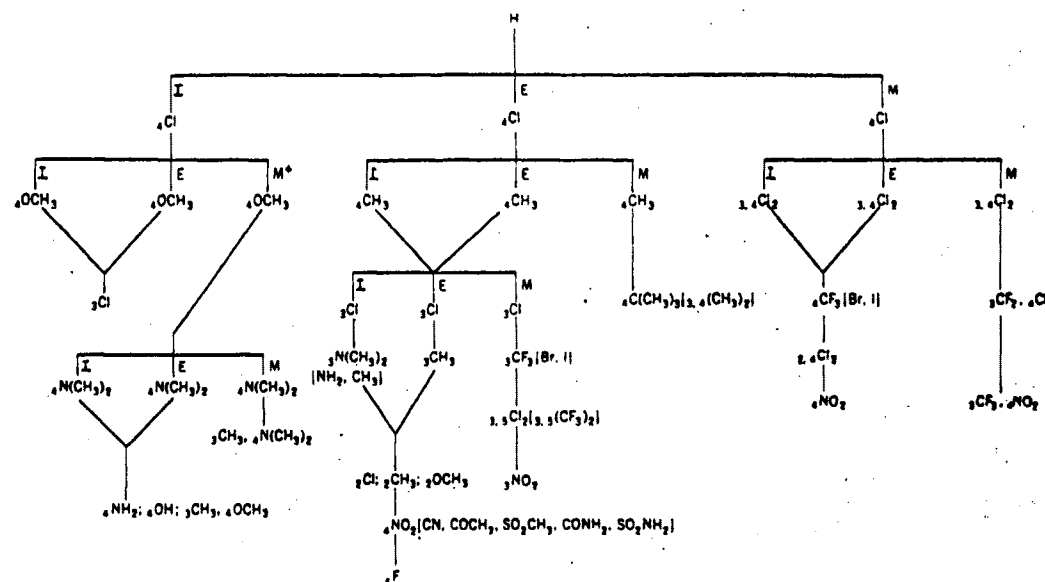


FIGURA 6

Esquema operacional de Topliss. Sustitución aromática.

2.4.- AGENTES URICOSURICOS. PROBENECID

2.4.1.- Hiperuricemias y su terapéutica

Las hiperuricemias y la gota son mucho más frecuentes de lo que se supone, llegando a ser del orden del 2 al 9 % de la población total, según sean los factores étnicos, hábitos alimentarios y nivel de vida, (147), (148).

Resulta muy difícil sentar conclusiones definitivas, en cuanto al trastor no bioquímico o fisiológico responsable de la hiperuricemia, máxime cuando pueden influir factores tan diversos como:

- . aumento en la síntesis de bases púricas no compensado por una eliminación mayor por vía renal;
- . menor capacidad eliminadora de ácido úrico;
- . y tasas enzimáticas, entre otros.

Las hiperuricemias, en general, y la gota, en particular, son consecuencia de un trastorno metabólico caracterizado por la presencia en el organismo de cantidades anormalmente elevadas de ácido úrico, producto final del metabolismo de las purinas, (figura 7). Este exceso se debe a una superproducción del ácido, a una menor eliminación, o a una combinación de ambas.

La hiperuricemia determina alteraciones diversas, entre las que destacan los episodios articulares dolorosos, pero éstas no son las únicas, ni siquiera las principales, consecuencias del trastorno, toda vez que las degeneraciones vasculares y las nefropatías son de mucho peor pronóstico.

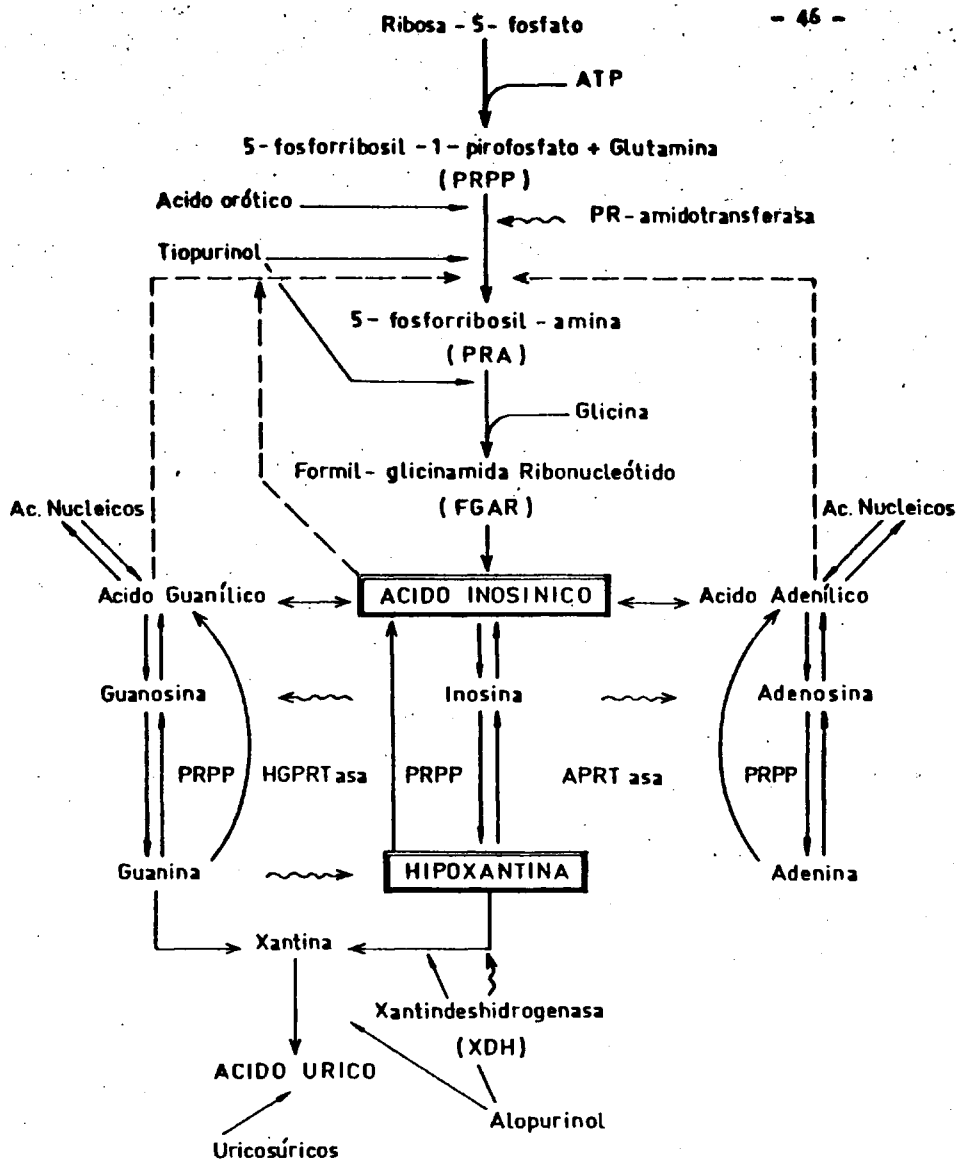


FIGURA 7

Formación metabólica del ácido úrico

El control terapéutico de la gota se basa en prevenir y combatir las manifestaciones agudas, mantener la uricemia en márgenes normales en los periodos intercríticos, y facilitar o favorecer la eliminación de los depósitos tofáceos, si los hubiere, (149).

Todo este proceder es medicamentoso y, en general, en las fases agudas se recurre a productos antiinflamatorios, como butazonas, indometacina, corticosteroides, y, muy especialmente, la colchicina. Pero es más interesante el tratamiento en la fase intercrítica, con lo que se pueden evitar los ataques agudos y la formación de depósitos tofáceos.

En la medicación se pueden emplear tres grupos de fármacos:

- los que al actuar en el ciclo metabólico, frenan la producción excesiva de ácido úrico: URICO-INHIBIDORES ;
- los que favorecen su degradación: URICO-LITICOS ;
- y los que facilitan su excreción por la orina: URICO-SURICOS .

Entre los úrico-inhibidores se encuentran: el ácido orótico, el alopurinol y el tiopurinol, que actúan bloqueando diversos pasos del proceso metabólico, (figura 7).

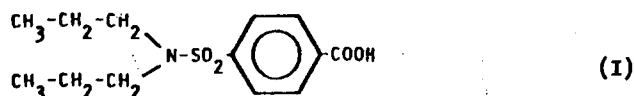
Dentro de los úrico-líticos están: la hepatocatalasa y la uricasa o urato-oxidasa.

Y, por último, los fármacos úrico-súricos bloquean la reabsorción a nivel

del túbulo renal, favoreciendo la eliminación en la orina. En este grupo figuran: la caronamida, el cincofeno, la sulfipirazona, la soxazolanida y el probenecid, siendo este último el de mayor difusión, (figura 7).

2.4.2.- Probenecid

El Probenecid o ácido 4-(di-n-propil-amino)-sulfonil benzoico (I)



se absorbe fácilmente por vía oral, alcanzando niveles plasmáticos máximos en 3 - 4 horas, con una vida media de 8 a 12 horas.

Una dosis de 500 mg, dos o tres veces al día, bloquea la reabsorción tubular del ácido úrico y dificulta su secreción.

Aunque el Probenecid suele ser tolerado en dosis de hasta 2 g / día, se pueden presentar trastornos digestivos y cuadros de sensibilización.

El tratar de evitar estos inconvenientes, condujo al diseño y estudio de una serie de drogas relacionadas con la estructura del Probenecid, con el fin de mejorar sus propiedades farmacológicas.

3.- TRABAJO EXPERIMENTAL Y RESULTADOS

3.- TRABAJO EXPERIMENTAL Y RESULTADOS

3.1.- ESTRUCTURA Y SINTESIS DE LOS COMPUESTOS ESTUDIADOS

3.1.1.- Estructuras de los compuestos

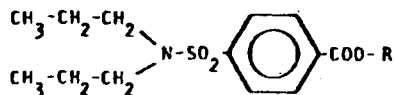
Entre las diversas posibilidades factibles, en la obtención de agentes urico-súricos relacionados con el ácido 4-(di-n-propil-amino)-sulfonil benzoico (Probenecid); se eligieron las siguientes:

- Obtención de prodrogas, mediante sustituciones en el grupo carboxilo : ésteres.
- Variaciones estructurales en las cadenas alifáticas unidas al N sulfamofílico : homólogos cíclicos.

Según este orden de cosas, se han sintetizado siete series de derivados, de las cuales, las seis primeras son ésteres de diversos tipos, y, la restante, corresponde a los homólogos cíclicos.

Sus estructuras son las siguientes:

A) SERIE I. Esteres alifáticos

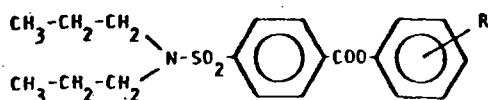


donde, R es:

metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo;

secbutilo; terbutilo; n-pentilo; isopentilo; n-octilo; ciclopentilo; y ciclohexilo.

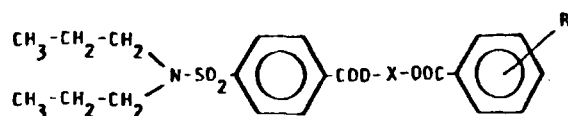
B) SERIE II. Esteres fenólicos.



donde, R es:

H ; 4F ; 4 - Br ; 4 - I ; 2 - Cl ; 3 - Cl ; 4 - Cl ; 2 - CH₃ ;
3 - CH₃ ; 4 - CH₃ ; 2 - NO₂ ; 3 - NO₂ ; 4 - NO₂ ; 2 - OCH₃ ;
3 - OCH₃ ; 4 - OCH₃ ; 3 - CF₃ ; 2,4 - Cl₂ ; 3,4 - Cl₂ ; 3,5 - Cl₂ ;
y 4 - C - (CH₃)₃.

C) SERIES III, IV y V. Esteres mixtos.



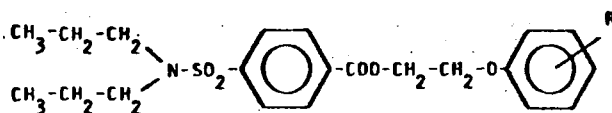
donde X puede ser:

- CH₂ - : SERIE III
- CH₂ - CH₂ - : SERIE IV
- CH - : SERIE V
|
CH₃

y, R puede ser:

H ; 2 - Cl ; 3 - Cl ; 4 - Cl ; 2 - CH₃ ; 3 - CH₃ ; 4 - CH₃.

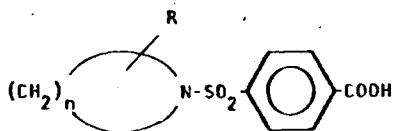
D) SERIE VI. Esteres α - fenoxi - etilénicos



donde, R es:

H ; 2 - Cl ; 3 - Cl ; 4 - Cl ; 2 - CH₃ ; 3 - CH₃ ; 4 - CH₃ .

E) SERIE VII. Homólogos cíclicos



donde, n = 4, 5, 6. Cuando n = 4 ó 6, R = H. Cuando n = 5, R es:

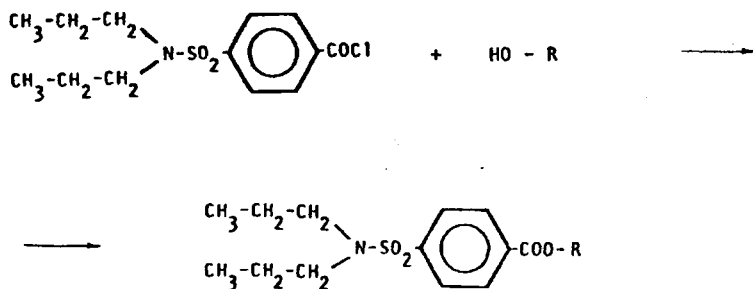
H ; 2 - CH₃ ; 3 - CH₃ ; 4 - CH₃ ; 3,5 - (CH₃)₂ .

Las síntesis de las series citadas, se describen a continuación. Los datos físicos (punto de fusión, rendimiento y microanálisis), están recogidos en las Tablas I a VII. La asignación de los espectros I.R. y R.M.N., se encuentra en el apartado 5. Se han sintetizado en total 69 compuestos, de los cuales, 5 presentan antecedentes bibliográficos: II-1, VII-1, VII-2, VII-3, y VI-4, aunque su síntesis se realizó según nuevos procedimientos. Los restantes compuestos, 64, no se encuentran descritos en la bibliografía.

3.1.2.- Síntesis de ésteres y homólogos cíclicos del Probenecid

La síntesis se llevó a cabo, según los métodos generales siguientes:

A) SERIE I. Esteres alifáticos.



En un matraz de 500 ml, provisto de refrigerante de reflujo, se colocan 250 ml de cloroformo, 0,06 moles (18,23 g) de cloruro de ácido del Probeno^ocid, 0,066 moles del alcohol correspondiente al éster a obtener, y, 0,06 moles (12,4 ml) de trietilamina como base. La reacción se mantiene a reflujo durante 4 horas.

Una vez enfriada la reacción a temperatura ambiente, se lava sucesivamente con 200 ml de: agua, disolución diluida de amoníaco, agua, ClH 2N, y agua.

Una vez secada la disolución clorofórmica con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida.

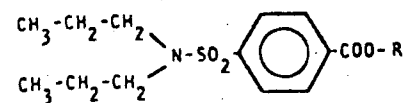
El sólido resultante se recristaliza de etanol o metanol, según los casos, tal como se indica en la Tabla I.

Los productos líquidos no sufrieron ninguna purificación, ya que su destilación a presión reducida (0,1 Torr.) no fue posible, por descomposición del producto.

TABLA I

SERIE I

Esteros alifáticos





COM-PU-TO	R	Rendimiento (%)	* Disolvente recrist.	Punto fusión (°C)	Análisis					
					C (%)		H (%)		N (%)	
					Valor teórico	Valor hallado	Valor teórico	Valor hallado	Valor teórico	Valor hallado
I - 1	- CH ₃	52	M	60- 2	56,19	56,38	7,02	7,01	4,68	4,88
I - 2	- CH ₂ - CH ₃	34	E	54- 5	57,49	57,82	7,39	7,11	4,47	4,47
I - 3	- (CH ₂) - CH ₃	37	-	liq.	58,72	58,56	7,65	7,46	4,28	4,42
I - 4	- CH - (CH ₃) ₂	51	E	63-70	58,72	58,72	7,65	7,79	4,28	4,44
I - 5	- (CH ₂) ₃ - CH ₃	52	-	liq.	59,82	59,28	7,92	7,77	4,11	3,39
I - 6	- CH ₂ - CH - (CH ₃) ₂	39	-	liq.	59,82	59,95	7,91	8,01	4,11	3,97
I - 7	- CH(CH ₃) - CH ₂ - CH ₃	33	M	62- 4	59,82	59,83	7,91	8,00	4,11	4,27

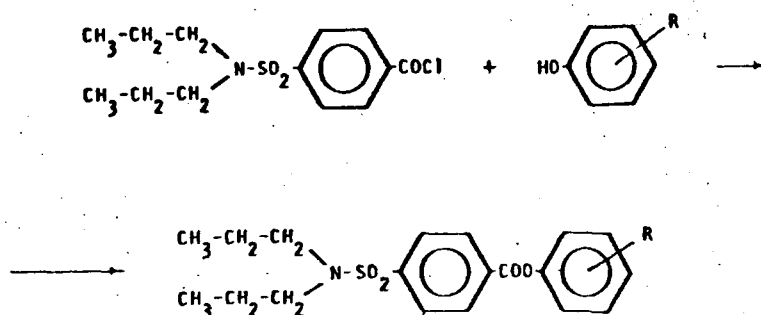
* M : Metanol
E : Etanol
A : Acetato de etilo

./..

SERIE I
Esteres alifáticos

COMPUESTO	R	Punto de ebullición (°C)	Disolvente reconst.	Punto de fusión (°C)	Análisis					
					C (%)		H (%)		N (%)	
					Valor teórico	Valor hallado	Valor teórico	Valor hallado	Valor teórico	Valor hallado
I - 8	$-O-(CH_3)_3$	19	H	58-60	52,82	50,03	7,91	7,67	4,11	3,29
I - 9	$-(CH_2)_4-CH_3$	27	H	33-6	60,85	60,64	8,17	8,36	3,94	4,09
I - 10	$-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$	69	-	liq.	60,85	60,63	8,17	8,44	3,94	3,83
I - 11	$-(CH_2)_7-CH_3$	43	-	liq.	63,40	63,63	8,82	8,97	3,53	3,46
I - 12		34	-	liq.	61,19	60,99	7,85	7,91	3,97	4,10
I - 13		36	-	liq.	61,86	62,00	8,36	8,37	3,77	3,63

B) SERIE II. Esteres fenólicos.



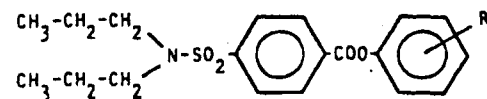
En un matraz de 500 ml, provisto de refrigerante de reflujo, se colocan 250 ml de cloroformo, 0,06 moles (18,23 g) de cloruro de ácido del Probeneid, 0,066 moles del fenol correspondiente, y 0,06 moles (12,4 ml) de trietilamina como base. La reacción se mantiene a reflujo, hirviendo durante cuatro horas.

Una vez enfriada la reacción a temperatura ambiente, se lava el producto de reacción sucesivamente con 200 ml de: agua, amoníaco diluido, agua, ClH 2N, y agua.

Tras secar la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se filtra, se elimina el disolvente a presión reducida, y el producto resultante se recrystaliza de etanol o metanol, según se indica en la Tabla II.

TABLA II

SERIE II
Esteres fenólicos



COMPUESTO	R	Rendimiento (%)	Disolvente reconst.	Punto fusión (°C)	Análisis					
					C (%)		H (%)		N (%)	
					Valor teórico	Valor hallado	Valor teórico	Valor hallado	Valor teórico	Valor hallado
II - 1	H	57	H	83- 8	63,14	62,89	6,41	6,44	3,88	3,84
II - 2	4 - F	31	H	103-4	60,16	60,29	5,80	5,67	3,69	3,66
II - 3	4 - Br	35	H	73- 5	51,32	52,09	5,04	5,11	3,18	3,13
II - 4	4 - I	56	H	81- 3	46,33	46,95	4,55	4,63	2,37	2,80
II - 5	2 - Cl	60	H	85- 7	57,64	57,67	5,60	5,37	3,54	3,44
II - 6	3 - Cl	45	H	89-90	57,64	57,74	5,60	5,39	3,54	3,50
II - 7	4 - Cl	27	H	85- 6	57,64	57,39	5,60	5,50	3,54	3,62

./..

TABLE II (Cont.)

SERIE II
Esteros fenólicos

COMPUESTO	R	Rendimiento (%)	Disolvente recrist.	Punto fusión (°C)	Análisis					
					C (%)		H (%)		N (%)	
					Valor teórico	Valor hallado	Valor teórico	Valor hallado	Valor teórico	Valor hallado
II - 8	2 - CH ₃	62	E	54-5	64,00	63,89	6,67	6,76	3,73	3,98
II - 9	3 - CH ₃	53	E	65-6	64,00	64,01	6,67	6,81	3,73	3,81
II - 10	4 - CH ₃	70	E	83-5	64,00	63,95	6,67	6,53	3,73	3,58
II - 11	2 - NO ₂	76	H	103-10	56,12	56,01	5,42	5,31	6,90	6,70
II - 12	3 - NO ₂	71	H	103-10	56,12	56,43	5,42	5,41	6,90	7,02
II - 13	4 - NO ₂	57	H	103-5	56,12	56,04	5,42	5,25	6,90	6,65
II - 14	2 - OCH ₃	53	H	54-6	61,38	61,47	6,39	6,23	3,53	3,50

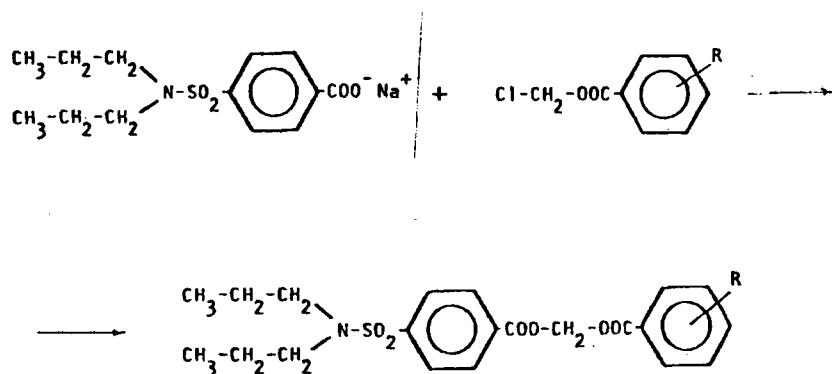
TABLE II (Cont.)

SERIE II

Esteres fenólicos

COMPUESTO	R	Refringencia (D)	Disolvente recrist.	Punto fusión (°C)	Análisis					
					C (%)		H (%)		N (%)	
					Valor teórico	Valor hallado	Valor teórico	Valor hallado	Valor teórico	Valor hallado
II - 15	3 - OCH ₃	56	H	80-1	61,38	61,32	6,29	6,32	3,58	3,51
II - 16	4 - OCH ₃	61	H	72-81	61,38	61,25	6,39	6,18	3,58	3,75
II - 17	3 - CF ₃	52	H	70-1	55,94	55,96	5,16	5,28	3,26	3,03
II - 18	2,4 - Cl ₂	39	H	80-2	52,93	53,16	4,86	4,87	3,24	3,50
II - 19	3,4 - Cl ₂	44	H	82-90	52,93	52,80	4,86	4,81	3,24	3,19
II - 20	3,5 - Cl ₂	49	H	106-7	52,93	53,12	4,86	4,72	3,24	3,21
II - 21	4 - C - (CH ₃) ₃	36	H	129-31	64,19	65,22	7,43	7,27	3,36	3,17

C) SERIE III. Esteres mixtos metilénicos.



En un matraz de 500 ml, provisto de refrigerante a reflujo, se colocan 200 ml de etanol absoluto, 0,11 moles (33,81 g) de sal sódica de Probenecid, 0,1 moles del α -cloro-metil éster del ácido benzoico (151), (152), correspondiente, y 2 g de yoduro potásico como catalizador.

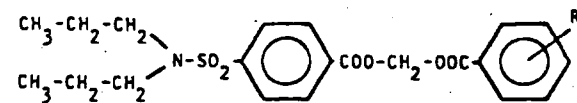
La reacción se mantiene a reflujo 24 horas. Y una vez que la reacción está a temperatura ambiente, se adicionan 200 ml de agua, y se extrae con 300 ml de cloroformo.

La fase orgánica se lava sucesivamente con 200 ml de: agua, solución diluida de amoníaco y agua. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se elimina el disolvente a vacío, y el producto resultante se recristaliza de etanol.

De esta forma se obtuvieron los productos reseñados en la Tabla III.

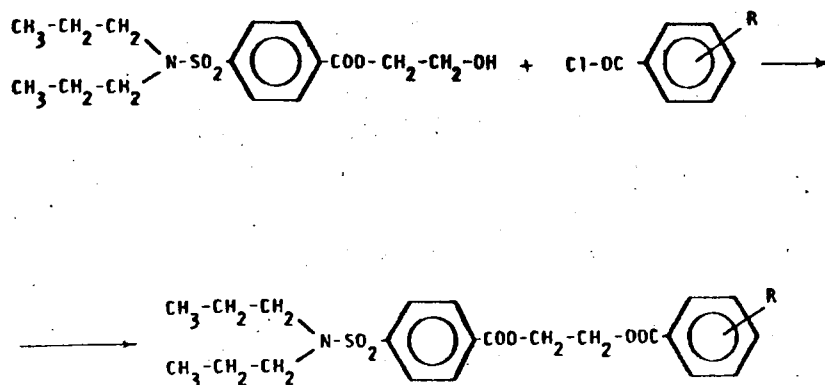
TABLA III

SERIE III
Esteres mixtos metilónicos



COMPUESTO	R	Rendimiento (%)	Disolvente recrist.	Punto fusión (°C)	Análisis					
					C (%)		H (%)		N (%)	
					Valor teórico	Valor hallado	Valor teórico	Valor hallado	Valor teórico	Valor hallado
III - 1	H	61	B	83- 5	60,14	59,93	5,97	6,12	3,34	3,60
III - 2	2 - CH ₃	73	B	61- 3	60,97	61,04	6,24	6,27	3,23	3,20
III - 3	3 - CH ₃	77	B	84- 6	60,97	60,80	6,24	6,17	3,23	3,16
III - 4	4 - CH ₃	19	B	93- 5	60,97	60,68	6,24	5,99	3,23	3,17
III - 5	2 - Cl	23	B	64- 6	55,57	55,37	5,29	5,12	3,09	2,86
III - 6	3 - Cl	29	B	75- 7	55,57	55,42	5,29	5,28	3,09	3,00
III - 7	4 - Cl	66	B	97- 8	55,57	55,46	5,29	5,25	3,09	3,29

D) SERIE IV. Esteres mixtos etilénicos.



En un matraz de 250 ml, provisto de refrigerante de reflujo, se colocan 0,1 moles (32,94 g) de β -hidroxi-etil éster de Probenecid, 250 ml de benceno, 0,11 moles de cloruro del ácido benzoico correspondiente y 0,1 moles (20,67 ml) de trietilamina como base captadora de ClH .

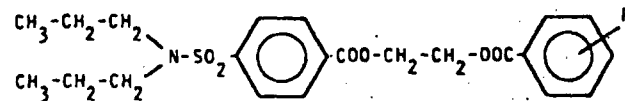
Se mantiene la reacción a reflujo durante 6 horas, y tras posterior enfriamiento a temperatura ambiente, el producto de reacción se lava con 200 ml de solución 2N de NaOH y 200 ml de agua, dos veces.

Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se elimina el disolvente a presión reducida, y el producto resultante se recrystaliza de metanol.

Los productos de esta serie se encuentran reseñados en la Tabla IV.

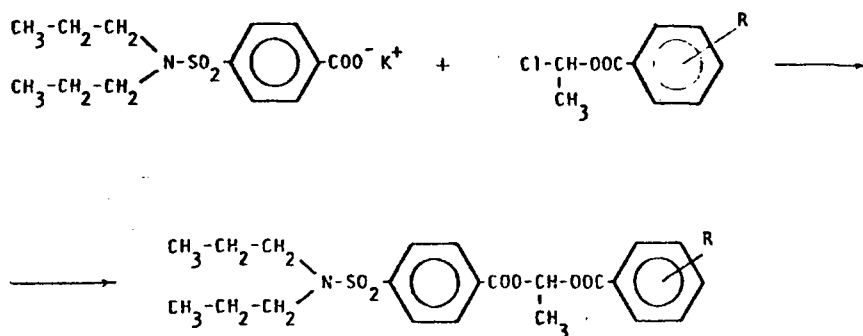
TABLA IV

SERIE IV
Esteres mixtos etilénicos



COMPUESTO	R	Rendimiento (%)	Disolvente reconst.	Punto fusión (°C)	Análisis					
					C (%)		H (%)		N (%)	
					Valor teórico	Valor hallado	Valor teórico	Valor hallado	Valor teórico	Valor hallado
IV - 1	H	21	H	42-4	60,63	60,67	5,99	6,29	3,17	3,15
IV - 2	2 - CH ₃	31	H	47-9	61,74	61,87	6,49	6,60	3,13	3,13
IV - 3	3 - CH ₃	17	H	77-80	61,74	61,68	6,49	6,30	3,13	3,43
IV - 4	4 - CH ₃	26	H	106-5	61,74	61,93	6,47	6,61	3,13	3,21
IV - 5	2 - Cl	33	H	39-41	56,47	56,69	5,56	5,27	2,99	2,76
IV - 6	3 - Cl	27	H	61-4	56,47	56,32	5,56	5,46	2,99	3,02
IV - 7	4 - Cl	22	H	120-2	56,47	56,23	5,56	5,57	2,99	2,94

E) SERIE V. Esteres mixtos α -metil-metilénicos.



En un matraz de 500 ml, provisto de refrigerante a reflujo, se colocan 300 ml de acetona seca, 0,11 moles (35,59 g) de sal potásica de Probenecid, 0,1 moles de α -cloro-etil éster del ácido benzoico correspondiente, y 2 g de KI como catalizador.

La reacción se mantiene a reflujo 22 horas.

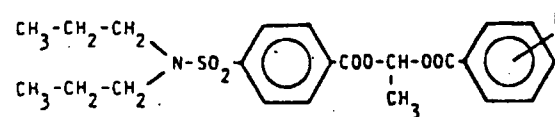
Una vez que la reacción está a temperatura ambiente, se adicionan 300 ml de cloruro de metileno y se lava con dos porciones de 200 ml de agua. A continuación se lava con 200 ml de solución al 10 % de Na_2CO_3 , y, finalmente, con 200 ml de agua.

Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío.

El producto resultante se recrystaliza de acetato de etilo, etanol o mezcla de ambos, como se indica, para cada compuesto, en la Tabla V.

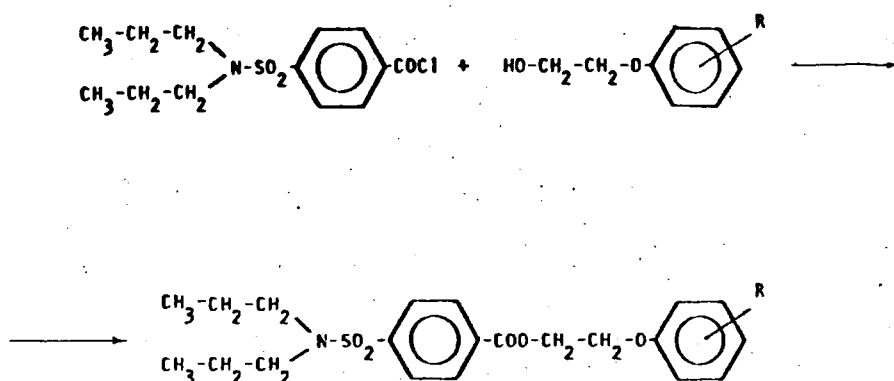
TABLE V

SERIE V
Esteres mixtos α -metil-metilénicos



COMPUESTO	R	Rendimiento (%)	Disolvente recriat.	Punto fusión (°C)	Análisis					
					C (%)		H (%)		N (%)	
					Valor teórico	Valor hallado	Valor teórico	Valor hallado	Valor teórico	Valor hallado
V - 1	H	52	A	56-9	60,68	60,39	5,99	6,21	3,17	3,11
V - 2	2 - CH ₃	66	A/E	63-6	61,74	61,71	6,49	6,60	3,13	2,94
V - 3	3 - CH ₃	47	E	79-81	61,74	61,49	6,49	6,73	3,13	3,07
V - 4	4 - CH ₃	52	A	80-91	61,74	61,59	6,49	6,62	3,13	3,07
V - 5	2 - Cl	39	A	58-60	56,47	56,57	5,56	5,55	2,99	3,22
V - 6	3 - Cl	23	E	56-8	56,47	56,79	5,56	5,79	2,99	2,77
V - 7	4 - Cl	61	E	91-3	56,47	56,53	5,56	5,67	2,99	2,97

F) SERIE VI. Esteres β-fenoxi-etilénicos.



En un matraz de 500 ml, provisto de refrigerante de reflujo, se colocan 0,11 moles (33,42 g) de cloruro de ácido del Probenecid, 225 ml de cloroformo, 0,1 moles del 2-fenoxi-etanol correspondiente y 0,1 moles (20,67 g) de trietilamina como base.

Se mantiene tres horas a reflujo la reacción, y tras enfriar a temperatura ambiente, se lava con 200 ml de NaOH al 5 % y 400 ml de agua.

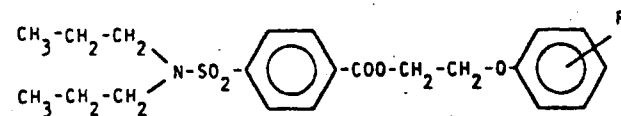
Se seca la fase clorofórmica con Na_2SO_4 anhidro, y se elimina el disolvente a presión reducida.

El producto resultante se recristaliza de metanol.

Los productos sintetizados se encuentran descritos en la Tabla VI.

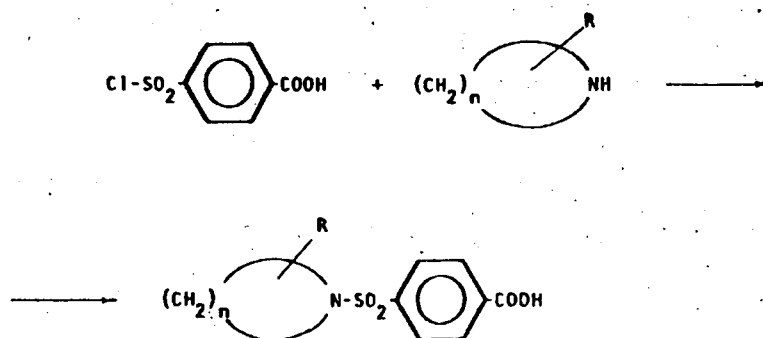
TABLA VI

SERIE VI
Esteres β - Fenoxi-etilénicos



COMPUESTO	R	Rendimiento (%)	Disolvente recrist.	Punto fusión (°C)	Análisis					
					C (%)		H (%)		N (%)	
					Valor teórico	Valor hallado	Valor teórico	Valor hallado	Valor teórico	Valor hallado
VI - 1	H	39	H	54- 6	62,22	61,98	5,74	5,63	3,44	3,44
VI - 2	2 - CH ₃	21	H	57- 8	63,01	62,75	6,92	6,92	3,34	3,61
VI - 3	3 - CH ₃	62	H	60-73	63,01	62,77	6,92	6,86	3,34	3,61
VI - 4	4 - CH ₃	71	H	91- 3	63,01	63,33	6,92	6,31	3,34	3,02
VI - 5	2 - Cl	51	H	57- 9	56,69	56,40	5,96	5,93	3,31	3,68
VI - 6	3 - Cl	36	H	59-62	56,69	56,82	5,96	5,86	3,31	3,11
VI - 7	4 - Cl	49	H	96- 8	56,69	56,94	5,96	5,85	3,31	3,33

G) SERIE VII. Homólogos cíclicos.



En un matraz de 500 ml de tres bocas, provisto de termómetro y agitación mecánica, y enfriado con un baño de hielo, se colocan 0,185 moles de la amina cíclica secundaria correspondiente y 150 ml de disolución al 10 % de NaOH.

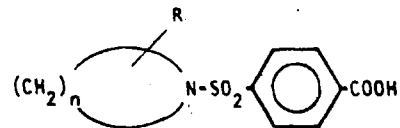
Con agitación y a una temperatura inferior a 15°C, se adicionan mediante un embudo de polvo, poco a poco, 0,136 moles (30,00 g) de cloruro de p-carboxi-benceno-sulfonilo.

Una vez terminada la adición (unos 20 minutos), se lleva la reacción a temperatura ambiente y se mantiene la agitación por espacio de 50 minutos.

A continuación, se adiciona disolución de ClH (1:1) hasta pH = 2.

El sólido resultante se filtra y se recrystaliza dos veces de etanol, resultando los productos descritos en la Tabla VII.

SERIE VII
Homólogos cíclicos



COMPUESTO	R	Rendimiento (%)	Disolvente reconst.	Punto fusión (°C)	Análisis					
					C (%)		H (%)		N (%)	
					Valor teórico	Valor hallado	Valor teórico	Valor hallado	Valor teórico	Valor hallado
VII - 1		69	E	235-7d.	51,76	51,54	5,10	4,96	5,49	5,23
VII - 2		72	E	256-9d.	53,53	53,33	5,58	5,45	5,20	5,11
VII - 3		37	E	205-7	55,06	54,81	6,00	6,09	4,94	4,84
VII - 4		35	E	242-5	55,06	54,84	6,00	6,01	4,94	5,04
VII - 5		62	E	234-6d.	55,06	54,88	6,00	6,00	4,94	4,74
VII - 6		21	E	270-2	55,06	55,12	6,00	6,14	4,94	5,12
VII - 7		69	E	270-2d.	56,31	56,10	6,47	6,59	4,61	4,57

3.2.- ESTUDIO BIOLÓGICO. DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

La actividad biológica en los estudios de relación estructura química -

- actividad biológica, se puede expresar de dos formas:

- bien fijando una respuesta y midiendo la concentración (C), que provoca esa respuesta,
- o bien, fijando una dosis y midiendo la variación de la respuesta biológica (B.R.).

En este trabajo se ha escogido la segunda forma, ya que C resultaba ser difícilmente calculable.

3.2.1.- Método de medida y resultados

El modelo farmacológico queda descrito según el método operativo siguiente:

A cuatro lotes de cinco animales cada uno, que contienen un animal de la misma camada cada lote, se les administra una dosis de las drogas en la forma en que se indica:

- | | | |
|----------|-----------|--|
| Lote I | | Probenecid (200 mg/Kg) |
| Lote II | | Problema (Dosis equivalente a 200 mg de Probenecid/Kg) |
| Lote III | | Probenecid (400 mg/Kg) |
| Lote IV | | Problema (Dosis equivalente a 400 mg de Probenecid/Kg) |

Se utilizan ratas macho, de peso comprendido entre 200 y 250 g, estabula-

das en jaulas metabólicas y mantenidas en condiciones normales de alimentación y bebida. Los productos se administraron "per os" a dos niveles de dosis, suspendido en C.M.C. al 0,5 % y en un volumen de 30 ml por Kg de rata.

La prueba de cada droga se realiza en 48 horas; en el tiempo 0 se estabulan las ratas en las jaulas metabólicas y comienza la recogida de la orina; a las 6 y 24 horas de la estabulación, se valora el ácido úrico eliminado y se registran como valores de control de cada rata. A las 24 horas se administran las drogas, Probenecid como estándar y problema, volviéndose a medir el ácido úrico excretado en la orina a las 6 y 24 horas siguientes, comparándose estos resultados con los controles de cada animal.

Las variaciones del ácido úrico están calculadas respecto al control propio de cada rata.

Los valores del Probenecid se expresan como un promedio de los obtenidos en todos los experimentos.

Dado que, en cada experiencia, se han obtenido datos con relación al Probenecid, la actividad de esta sustancia se ha deducido de la media de los diversos valores recogidos en cada uno de los ensayos practicados.

Los datos empleados de B.R., han sido los mg. de ácido úrico excretados en las 24 horas siguientes a la administración de dosis equivalentes a 200 mg/Kg de Probenecid, y se encuentran reseñados en las Tablas VIII a XIV.

3.3.- ESTUDIO DE LA RELACION ESTRUCTURA QUIMICA - ACTIVIDAD BIOLOGICA

El estudio de la relación estructura química - actividad biológica, se ha llevado a cabo tomando dos enfoques distintos y complementarios.

La síntesis de las series I y II, se realizó según las directrices del Método operacional de Topliss, y, posteriormente, se realizó la correlación cuantitativa según el Método de Hansch.

Las restantes series no se pudieron obtener siguiendo el Método de Topliss, dada la dificultad de síntesis de algunos compuestos del esquema operativo.

De cada una de las series por separado, se obtuvo la correlación cuantitativa estructura química - actividad biológica, y, además, de las series III, IV y V, en conjunto, debido a la semejanza de sus estructuras, al ser las tres ésteres mixtos.

Finalmente, se ajustó una ecuación de correlación a todos los compuestos sintetizados.

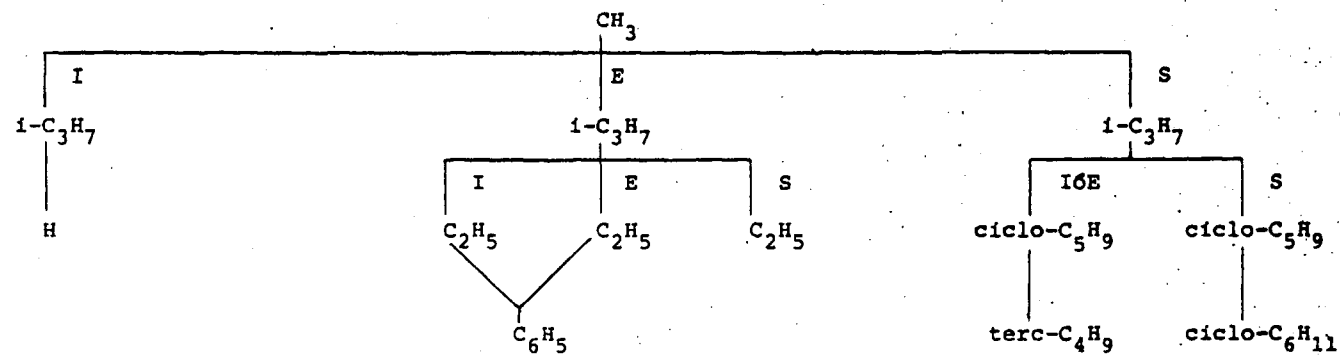
3.3.1.- Método operacional de Topliss

El Método operacional de Topliss, se siguió en las síntesis de parte de los compuestos de las series I y II, ésteres alifáticos y fenólicos, respectivamente.

Los ésteres que presentaban previamente una síntesis factible, dentro de los esquemas operacionales, se encuentran en las figuras 8 y 9.

FIGURA 8

ESQUEMA OPERACIONAL. CADENA ALIFATICA



ESQUEMA OPERACIONAL. SUSTITUCION AROMATICA

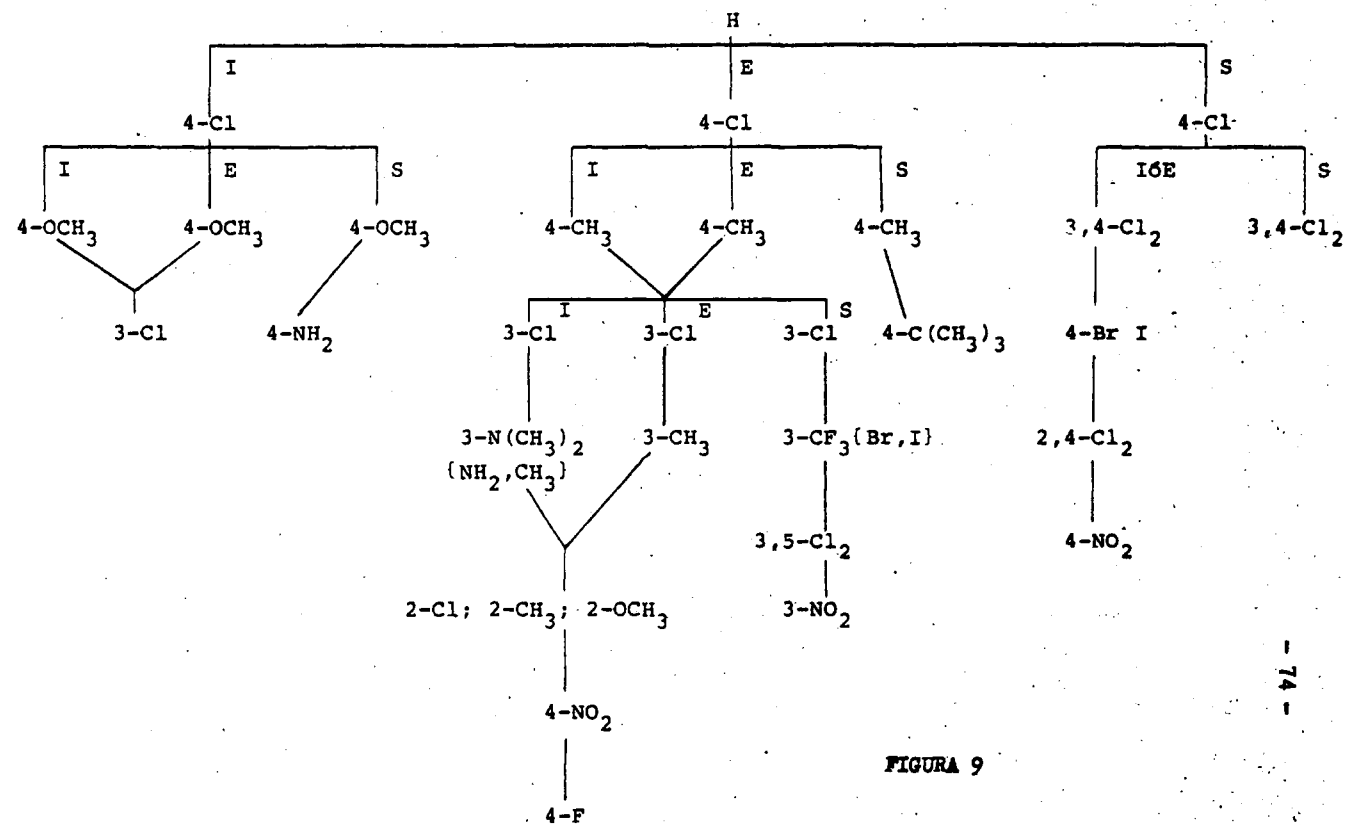


FIGURA 9

3.3.1.1.- Esteres alifáticos del Probenecid

La síntesis de los ésteres alifáticos se comenzó en el éster metílico, para el cual, la actividad biológica resultó ser de 2,47.

El éster isopropílico, siguiente en la síntesis, tenía una actividad superior (2,95), lo que hacía suponer un efecto π .

A continuación, presuponiendo este efecto, y siguiendo la rama derecha del esquema de la figura 8, se sintetizó el éster ciclopentílico, de π más alto y con un valor de E_s equiparable al éster isopropílico.

La actividad que presentó el éster ciclopentílico (3,02), fue superior.

El siguiente compuesto sintetizado con π creciente y E_s moderada, fue el éster ciclohexílico, de actividad inferior (2,57).

De todo lo expuesto, se deducía que el compuesto más activo era el éster ciclopentílico.

Sin embargo, y dado que los valores de actividad biológica del éster isopropílico no eran muy diferentes de los del éster metílico, se pensó agotar las posibilidades de síntesis, suponiendo un coeficiente de π pequeño en la ecuación de Hansch correspondiente, lo que indicaría, si se presentaban valores $- \sigma^+$, que el mejor compuesto sería el éster etílico en la rama central del esquema de la figura 8.

Efectivamente, sucedió así, y el éster etílico resultó ser el más activo (3,89).

El éster del fenol, sintetizado como comprobación dentro del esquema, tenía una actividad biológica menor (2,69), explicable por el alto valor de σ^+ .

Una vez realizada la correlación estructura química - actividad biológica, según el método de Hansch, (ver 3.3.2.), se comprobó que la ecuación era:

$$\log BR = -0,003 \pi - 0,677 \sigma^+ + 0,221 E_s + 0,458$$

que confirma las suposiciones hechas:

- . coeficiente de π bajo
- . coeficiente de σ^+ alto y negativo

Igualmente el valor intermedio del coeficiente E_s explica que el éster etílico, y no el éster ciclopentílico, sea el de mayor actividad biológica de la serie.

3.3.1.2.- Ésteres fenólicos del Probenecid

Dentro de la síntesis de ésteres fenólicos, el primero que se obtuvo fue el éster del fenol (actividad biológica 2,69).

El siguiente, el éster del 4-clorofenol, presentó una actividad biológica igual al anterior (2,70).

De estos dos valores, se podía inferir que se encuentra un efecto de $+\pi$, enfrentado a un $-\sigma$. Ante esta suposición, y siguiendo la rama central del esquema de la figura 9, se sintetizó el éster del 4-metil fenol, equi-

potencial (actividad biológica : 2,79) con el anterior. Esto implicaba un efecto - π ; al estar éste último descartado por lo deducido anteriormente, parecía más probable un efecto - E_s .

El siguiente paso fue la obtención del éster del 3-clorofenol, de actividad biológica también muy semejante: 2,69 ; lo cual reafirmaba los efectos + π y - σ .

Ante esta situación se sintetizaron sucesivamente los ésteres del 2-cloro, 2-metil y 2-metoxifenol, que presentaron respectivamente las actividades biológicas: 2,82 , 2,63 y 2,24.

Visto el escaso éxito, se obtuvo a continuación el éster del 4-nitrofenol, ante la posibilidad de un efecto + σ ó - σ muy pequeño respecto a π :

Efectivamente, así debía suceder, ya que la actividad del éster del 4-nitrofenol resultó ser la más alta actividad biológica: 3,18.

El éster del 4-fluorfenol, resultó de actividad biológica inferior (2,50), lo que indicaba diferencias notables entre los efectos + π y - σ .

Todas las suposiciones anteriores se confirmaron, ante la ecuación deducida por el Método de Hansch, (ver 3.3.2.), para los ésteres fenólicos, que resultó ser:

$$\log BR = 0,110 \pi - 0,156 \pi^2 - 0,048 \sigma - 0,023 E_s - 0,432$$

lo que confirma totalmente los efectos previstos: $\downarrow \pi$, $- \sigma$ (más bajo que el anterior), y $- E_s$.

Tras la síntesis del resto de los compuestos de las Tablas I y II, para su correlación estructura química - actividad biológica, según el Método de Hansch, se comprobó que, efectivamente, los más activos resultaron ser:

- . el éster etílico en la serie I, y
- . el éster del 4-nitrofenol en la serie II,

lo que da muestra evidente del alto grado de operatividad en el presente trabajo del Método operacional de Topliss, que concuerda con la correlación estructura química - actividad biológica, obtenida por el Método de Hansch posteriormente, para las series completas.

3.3.2.- Método de Hansch. Correlación cuantitativa estructura química - actividad biológica

Tras concluir la síntesis de los productos reseñados en el apartado anterior, según el Método operacional de Topliss, se continuó la síntesis hasta completar todas las series previstas, para realizar el cálculo de su relación estructura química - actividad biológica.

Se tabularon los valores de la actividad biológica (BR), y se calcularon los distintos valores de π , σ y E_s , (Tablas VIII a XIV).

Para cada serie por separado, las series III, IV y V juntas, y el total de los compuestos, se ajustaron estadísticamente una serie de ecuaciones,

de entre las cuales, se escogió, también estadísticamente, la idónea, que representa la correlación estructura química - actividad biológica de cada serie por separado, y de todos los productos en conjunto.

3.3.2.1.- Elección y cálculo de parámetros

En el cálculo de la correlación cuantitativa estructura química - actividad biológica, se han escogido los siguientes parámetros:

- BR : actividad de los productos.
- π : parámetro lipofílico.
- σ : parámetro electrónico.
- E_s : parámetro estérico.

La elección se realizó, atendiendo a la medida de la actividad biológica y a las características estructurales de los compuestos, por una parte; y al acceso a los valores de estos parámetros para los distintos sustituyentes, por otra.

Además, los parámetros escogidos son los más utilizados, y con mejores resultados, en el análisis de la relación estructura química - actividad biológica.

La actividad biológica, BR, se midió como los miligramos excretados por las ratas utilizadas en la prueba biológica, durante las 24 horas siguientes a la administración de una dosis equimolecular a 200 mg de Probenecid, que se tomó como producto de referencia.

La medida de π no se pudo realizar experimentalmente, ya que el Probenzoid tiene un $\log P = 3,21$, por lo cual, los ésteres presentan unos valores de $\log P$ tan altos, que hacen su medida experimental imposible.

Por ello, se han empleado, gracias a la aditividad de π , valores tabulados para los distintos grupos y sustituyentes, (36), (37), (38).

Para los valores de σ (ó σ^+ , para ésteres alifáticos), y de E_s , se han empleado valores tabulados o calculados a partir de ellos, utilizando, igualmente, sus propiedades aditivas, o por interpolación.

Aunque siempre se indica el parámetro electrónico por σ , se han empleado los valores de σ_o , σ_m y σ_p , en los compuestos aromáticos correspondientemente sustituidos.

De forma idéntica se han empleado los valores correspondientes a E_s .

Todos estos valores, para los compuestos de las distintas series estudiadas, se encuentran en las Tablas VIII a XIV.

TABLA VIII

Valores de los parámetros y de la actividad biológica de los compuestos de la Serie I



Producto	R	π	σ^*	E_s	BR	log BR
Probencicid	H	0,00	0,49	1,24	2,45	0,39
I - 1	- CH ₃	0,50	0,00	0,00	2,47	0,39
I - 2	- CH ₂ - CH ₃	1,00	-0,10	-0,07	3,89	0,59
I - 3	-(CH ₂) ₂ - CH ₃	1,50	-0,11	-0,36	2,69	0,43
I - 4	- CH - (CH ₃) ₂	1,30	-0,19	-0,47	2,95	0,47
I - 5	-(CH ₂) ₃ - CH ₃	2,00	-0,13	-0,39	3,02	0,48
I - 6	- CH ₂ - CH - (CH ₃) ₂	1,70	-0,12	-0,93	2,32	0,37
I - 7	- $\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}$ - CH ₂ - CH ₃	1,70	-0,21	-1,14	2,04	0,31
I - 8	- C $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	1,50	-0,30	-1,54	1,95	0,29
I - 9	-(CH ₂) ₄ - CH ₃	2,50	-0,16	-0,40	2,75	0,44
I - 10	-(CH ₂) ₂ - $\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}$ - CH ₃	2,20	-0,06	-0,35	2,31	0,45
I - 11	-(CH ₂) ₇ - CH ₃	4,00	-0,19	-0,40	2,90	0,46
I - 12		2,05	-0,20	-0,51	3,02	0,48
I - 13		2,46	-0,15	-0,79	2,37	0,41

TABLA IX

Valores de los parámetros y de la actividad biológica de los compuestos de la Serie II

Producto	R	π	σ	E_s	BR	log BR
II - 1	H	0,00	0,00	1,24	2,69	0,43
II - 2	4 - F	0,16	0,06	0,78	2,50	0,40
II - 3	4 - Br	0,97	0,27	0,08	2,09	0,32
II - 4	4 - I	1,21	0,30	-0,16	1,91	0,28
II - 5	2 - Cl	0,59	0,21	0,27	2,82	0,45
II - 6	3 - Cl	0,76	0,37	0,27	2,69	0,43
II - 7	4 - Cl	0,72	0,23	0,27	2,70	0,43
II - 8	2 - CH ₃	0,68	-0,14	0,00	2,63	0,42
II - 9	3 - CH ₃	0,50	-0,07	0,00	2,64	0,42
II - 10	4 - CH ₃	0,46	-0,17	0,00	2,79	0,50
II - 11	2 - NO ₂	-0,23	0,76	-1,28	2,29	0,36

TABLA IX (Cont.)

Valores de los parámetros y de la actividad biológica de los compuestos de la Serie II

Producto	R	π	σ	E_s	BR	log BR
II - 12	3 - NO ₂	0,02	0,71	-1,28	2,45	0,39
II - 13	4 - NO ₂	0,07	0,78	-1,28	3,18	0,50
II - 14	2 - OCH ₃	-0,33	-0,27	0,69	2,24	0,35
II - 15	3 - OCH ₃	0,10	0,12	0,69	2,77	0,44
II - 16	4 - OCH ₃	0,02	-0,27	0,69	2,84	0,45
II - 17	3 - CF ₃	1,10	0,43	-1,16	2,30	0,36
II - 18	2,4 - Cl ₂	1,42	0,45	1,34	1,49	0,18
II - 19	3,4 - Cl ₂	1,46	0,52	1,51	1,62	0,21
II - 20	3,5 - Cl ₂	1,52	0,75	0,54	1,70	0,23
II - 21	4 - $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ CH ₃	1,68	-0,20	-1,54	1,79	0,25

TABLA X

Valores de los parámetros y de la actividad biológica de los compuestos de la Serie III

Producto	R	π	σ	E_s	BR	log BR
III - 1	H	0,00	0,00	1,24	3,34	0,52
III - 2	2 - CH ₃	0,68	-0,14	0,00	2,69	0,43
III - 3	3 - CH ₃	0,50	-0,07	0,00	2,58	0,41
III - 4	4 - CH ₃	0,46	-0,17	0,00	2,73	0,44
III - 5	2 - Cl	0,59	0,21	0,27	2,10	0,32
III - 6	3 - Cl	0,76	0,37	0,27	2,05	0,31
III - 7	4 - Cl	0,72	0,23	0,27	1,95	0,29

TABLA XI

Valores de los parámetros y de la actividad biológica de los compuestos de la Serie IV

Producto	R	π	σ	E_s	BR	$\log BR$
IV - 1	H	0,00	0,00	1,24	3,38	0,53
IV - 2	2 - CH ₃	0,68	-0,14	0,00	2,93	0,47
IV - 3	3 - CH ₃	0,50	-0,07	0,00	2,93	0,47
IV - 4	4 - CH ₃	0,46	-0,17	0,00	2,85	0,45
IV - 5	2 - Cl	0,59	0,21	0,27	2,47	0,39
IV - 6	3 - Cl	0,76	0,37	0,27	2,10	0,32
IV - 7	4 - Cl	0,72	0,23	0,27	2,46	0,39

TABLA XII

Valores de los parámetros y de la actividad biológica de los compuestos de la Serie V

Producto	R	π	σ	E_s	BR	log BR
V - 1	H	0,00	0,00	1,24	3,46	0,54
V - 2	2 - CH ₃	0,68	-0,14	0,00	2,77	0,44
V - 3	3 - CH ₃	0,50	-0,07	0,00	2,57	0,41
V - 4	4 - CH ₃	0,46	-0,17	0,00	2,88	0,46
V - 5	2 - Cl	0,59	0,21	0,27	2,24	0,35
V - 6	3 - Cl	0,76	0,37	0,27	2,39	0,38
V - 7	4 - Cl	0,72	0,23	0,27	2,68	0,43

TABLA XIII

Valores de los parámetros y de la actividad biológica de los compuestos de la Serie VI

Producto	R	π	σ	E_s	BR	log BR
VI - 1	H	0,00	0,00	1,24	3,47	0,54
VI - 2	2 - CH ₃	0,68	-0,14	0,00	3,21	0,51
VI - 3	3 - CH ₃	0,50	-0,07	0,00	2,83	0,45
VI - 4	4 - CH ₃	0,46	-0,17	0,00	3,80	0,58
VI - 5	2 - Cl	0,59	0,21	0,27	2,46	0,39
VI - 6	3 - Cl	0,76	0,37	0,27	2,48	0,39
VI - 7	4 - Cl	0,72	0,23	0,27	3,13	0,50

TABLA XIV

Valores de los parámetros y de la actividad biológica de los compuestos de la Serie VII

Producto	R	π	σ	E_s	BR	log BR
Probenesid	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \\ \\ - \text{N} - \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \end{array}$	0,00	0,49	1,24	2,45	0,39
VII - 1	$\begin{array}{c} \text{---} \\ \\ - \text{N} - \text{Cyclohexyl} \end{array}$	-1,26	0,61	1,53	3,86	0,59
VII - 2	$\begin{array}{c} \text{---} \\ \\ - \text{N} - \text{Cyclohexyl} \end{array}$	-0,85	0,56	1,25	3,18	0,51
VII - 3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ - \text{N} - \text{Cyclohexyl} \end{array}$	-0,64	0,63	1,23	2,91	0,46
VII - 4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ - \text{N} - \text{Cyclohexyl} \end{array}$	-0,64	0,63	1,23	2,63	0,42
VII - 5	$\begin{array}{c} \text{---} \\ \\ - \text{N} - \text{Cyclohexyl} \end{array}$	-0,44	0,51	1,14	3,38	0,53
VII - 6	$\begin{array}{c} \text{---} \\ \\ - \text{N} - \text{Cyclohexyl} - \text{CH}_3 \end{array}$	-0,64	0,63	1,23	2,75	0,44
VII - 7	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ - \text{N} - \text{Cyclohexyl} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-0,43	0,47	1,14	2,88	0,46

TABLA XV

Correcciones empleadas en los ajustes globales

(a)		III	IV	V
Ajuste	π	+0	+0,25	+0,40
III + IV + V	σ	+0	-0,10	-0,10
	E_g	+0	-0,03	-0,40

(b)		I	II	III	IV	V	VI	VII
Ajuste	π	+0	+2,13	+2,12	+2,37	+2,52	+2,02	+0
total	σ	+0	+0,60	+0,27	+0,87	+0,79	+0,32	+0
	E_g	+0	-1,01	-1,14	-1,18	-1,26	-1,16	+0

3.3.2.2.- Ajuste de ecuaciones. Tratamiento estadístico

Con los parámetros ya indicados:

$$\cdot \log BR,$$

$$\cdot \pi$$

$$\cdot \sigma \quad y$$

$$\cdot E_s$$

se ajustaron las ecuaciones siguientes:

$$\log BR = a \pi + d$$

$$\log BR = \rho \sigma + d$$

$$\log BR = a \pi + \rho \sigma + d$$

$$\log BR = a \pi + c E_s + d$$

$$\log BR = a \pi - b \pi^2 + d$$

$$\log BR = a \pi + \rho \sigma + c E_s + d$$

$$\log BR = a \pi - b \pi^2 + \rho \sigma + c E_s + d$$

El ajuste se realizó a cada serie por separado, y para las series III, IV y V, se realizó un ajuste global de los valores, dada su gran semejanza química.

En este caso, los valores de los parámetros de las series III, IV y V, se modificaron según la Tabla XV a).

almente, se ha realizado un ajuste global para los productos, empleando os valores rectificad^{os} según la Tabla XV b).

ajuste de las ecuaciones se realizó por regresión lineal multiparamétrica, empleando el método de mínimos cuadrados.

el tratamiento estadístico se utilizó un ordenador: H.P. 21 A.

En las Tablas XVI a XXIV, se encuentran reseñados los valores de los coeficientes de ajuste de las ecuaciones, así como los de:

- F,
- d^2 /grados de libertad,
- linealidad,
- $S_{y,x}$,
- r,

necesarios para su tratamiento estadístico.

De todas las ecuaciones de ajuste, se escogió para cada serie, aquélla que presentaba un $S_{y,x}$ lo más bajo posible, con un valor de F al que correspondiese la significación estadística de por lo menos, el 90 %.

TABLA XVI
Coeficientes de las ecuaciones ajustadas
Serie I

Serie	π^2	π	σ^*	E_{σ}	Término independiente	$d^2/G.L.$	Linea- lidad	F	$S_{y,x}$	r
I	0,002	0,010			0,408	0,0061	0,0012	0,20	0,03	0,127
			0,007		0,426	0,0062	0,0001	0,02	0,08	0,037
		0,017	0,058		0,402	0,0066	0,0010	0,15	0,08	0,172
		0,029		0,067	0,404	0,0049	0,0135	2,77	0,07	0,525
		0,001			0,415	0,0066	0,0002	0,03	0,08	0,137
		-0,003	-0,676	0,121	0,458	0,0021	0,0325	15,40****	0,05	0,244
		-0,022	0,099	-0,601	0,244	0,385	0,0017	3,64*	0,04	0,021

Significación:

* > 90 %
 ** > 95 %
 *** > 99 %
 **** > 99,9 %

TABLA XVII

Coeficientes de las ecuaciones ajustadas

Serie II

Serie	π^2	π	σ	W_B	Término independiente	$d^2/C.L.$	Linea- lidad	F	$S_{y,x}$	r	
II	-0,156	-0,108			0,438	0,0046	0,0335	19,24****	0,07	0,496	
			-0,073		0,380	0,0035	0,0132	1,55	0,02	0,274	
		-0,104	-0,044		0,445	0,0046	0,0045	0,29	0,07	0,728	
		-0,107		-0,014	0,438	0,0047	0,0033	0,70	0,07	0,723	
		0,103			0,423	0,0020	0,0514	25,70****	0,04	0,323	
		-0,101	-0,059	-0,020	0,442	0,0045	0,0076	1,69	0,07	0,753	
		-0,156	0,110	-0,048	-0,023	0,432	0,0015	0,0515	34,33****	0,04	0,923

Significación:

* > 90 %
 ** > 95 %
 *** > 99 %
 **** > 99,9 %

TABLA XVIII

Coeficientes de las ecuaciones ajustadas

Serie III

Serie	π^2	π	σ	π_s	Término independiente	$d^2/U.L.$	Linea- lidad	F	$S_{y,x}$	r
III		-0,270			0,532	0,0027	0,0294	10,59**	0,05	0,830
			-0,315		0,400	0,0034	0,0259	7,62**	0,06	0,827
		-0,199	-0,212		0,507	0,0009	0,0097	10,78**	0,03	0,957
		-0,400		-0,099	0,630	0,0022	0,0045	2,05	0,05	0,891
	-0,231	-0,104			0,520	0,0032	0,0007	0,22	0,06	0,839
		-0,047	-0,322	0,088	0,407	0,0009	0,0011	1,27	0,03	0,909
	0,961	-1,178	-0,165	-0,188	0,753	0,0005	0,0016	3,20	0,02	0,900

Significación:

* > 90 %
 ** > 95 %
 *** > 99 %
 **** > 99,9 %

TABLA XIX

Coeficientes de las ecuaciones ajustadas

Serie IV

Serie	π^2	π	σ	μ_s	Término independiente	$d^2/g.L.$	Linealidad	F	$S_{y,x}$	r
IV		-0,211			0,543	0,0022	0,0130	8,13**	0,05	0,782
			-0,271		0,443	0,0019	0,0192	10,10**	0,04	0,815
		-0,146	-0,196		0,521	0,0007	0,0071	10,14**	0,03	0,954
		-0,329	-0,090		0,632	0,0018	0,0038	2,11	0,04	0,860
	-0,289	-0,003			0,520	0,0024	0,0193	8,04**	0,05	0,817
		0,004	-0,304	0,087	0,422	0,0006	0,0009	1,50	0,02	0,979
	-0,293	0,350	-0,352	0,171	0,317	0,0000	0,0002	0,25	0,03	0,974

Significación:

* > 90 %
 ** > 95 %
 *** > 99 %
 **** > 99,9 %

TABLA XX
Coeficientes de las ecuaciones ajustadas
Serie V

Serie	π^2	π	σ	E_B	Término indepen- diente	χ^2 / d.G.L.	linea- lidad	F	$S_{y,x}$	r
V		-0,185			0,528	0,0017	0,0039	8,18**	0,04	0,700
			-0,155		0,439	0,0032	0,0063	1,97	0,06	0,530
		-0,162	-0,071		0,520	0,0019	0,0011	0,58	0,04	0,818
		-0,176		0,007	0,521	0,0021	0,0003	0,01	0,05	0,707
	0,234	-0,360			0,542	0,0019	0,0011	0,50	0,04	0,817
		0,145	-0,293	0,177	0,319	0,0011	0,0040	3,64**	0,03	0,921
	0,757	-0,746	-0,169	0,040	0,592	0,0012	0,0010	0,83	0,03	0,973

Significación:

* > 90 %
 ** > 95 %
 *** > 99 %
 **** > 99,9 %

TABLA XXI

Coefficientes de las ecuaciones ajustadas

Serie III + IV + V

Serie	π^2	π	σ	E_s	Término independiente	$d^2/C.L.$	Linea- lidad	F	$S_{v,n}$	r
III		-0,115			0,503	0,0041	0,0237	5,78**	0,06	0,431
			-0,246		0,409	0,0025	0,0542	21,63****	0,05	0,723
+		-0,096	-0,230		0,431	0,0018	0,0162	9,00***	0,04	0,830
IV		-0,098		0,017	0,436	0,0043	0,0004	0,09	0,07	0,435
+	0,179	-0,342			0,557	0,0043	0,0073	1,82	0,01	0,550
V		0,036	-0,307	0,120	0,354	0,0003	0,0191	23,37****	0,03	0,225
	0,092	-0,103	-0,298	0,099	0,404	0,0007	0,0013	1,82	0,03	0,242

Significación:

* > 90 %
 ** > 95 %
 *** > 99 %
 **** > 99,9 %

TABLA XXII

Coefficientes de las ecuaciones ajustadas

Serie VI

Serie	π^2	π	σ	E_u	Término independiente	$d^2/U.L.$	Linea- lidad	F	$S_{y,x}$	r
VI	-0,191	-0,139			0,553	0,0049	0,0077	1,57	0,07	0,491
			-0,256		0,496	0,0030	0,0171	5,70*	0,05	0,731
		-0,064	-0,223		0,528	0,0021	0,0137	6,62*	0,06	0,750
		-0,257		-0,090	0,643	0,0051	0,0039	0,95	0,07	0,602
		0,003			0,543	0,0059	0,0003	0,14	0,00	0,515
		0,180	-0,399	0,141	0,368	0,0037	0,0026	0,70	0,06	0,810
		0,172	-0,023	-0,371	0,092	0,430	0,0055	0,02	0,07	0,812

Significación:

* > 90 %
 ** > 95 %
 *** > 99 %
 **** > 99,9 %

TABLA XXIII

Coeficientes de las ecuaciones ajustadas

Serie VII

Serie	π^2	π	σ	E_s	Término independiente	$d^2/G.L.$	Linealidad	F	$S_{y,x}$	r
VII		-0,137			0,391	0,0021	0,0171	3,14 **	0,05	0,763
			0,091		0,423	0,0049	0,0023	0,06	0,07	0,101
		-0,203	-0,574		0,676	0,0011	0,0006	5,79 *	0,03	0,898
		-0,136		0,001	0,391	0,0025	0,0003	0,01	0,05	0,764
	0,062	-0,057			0,409	0,0023	0,0000	0,35	0,05	0,730
		-0,203	-0,574	-0,001	0,676	0,0014	0,0001	0,07	0,04	0,892
	1,743	1,368	1,185	-3,468	4,119	0,0009	0,0029	3,22 *	0,03	0,951

Significación:

* > 90 %
 ** > 95 %
 *** > 99 %
 **** > 99,9 %

TABLA XXIV
Coeficientes de las ecuaciones ajustadas
Ajuste global

Serie	π^2	π	σ	E_s	Término independiente	$d^2/G.L.$	Linea- lidad	F	$S_{y,x}$	r
Ajuste global		-0,029			0,482	0,0062	0,5623	20,69****	0,00	0,753
			-0,060		0,454	0,0067	0,5334	79,61****	0,03	0,733
		-0,024	-0,042		0,496	0,0061	0,0236	3,87*	0,00	0,763
		-0,034		-0,014	0,489	0,0063	0,0109	1,73	0,00	0,760
	-0,011	0,003			0,484	0,0060	0,0254	4,23*	0,03	0,770
		-0,028	-0,037	-0,010	0,500	0,0061	0,0170	2,92*	0,03	0,772
	-0,008	-0,006	-0,029	-0,006	0,497	0,0059	0,0197	3,34*	0,03	0,784

Significación:

* > 90 %
 ** > 95 %
 *** > 99 %
 **** > 99,9 %

l estudio anterior, resultaron las siguientes ecuaciones de correlación,
a cada una de las series:

SERIE I. ESTERES ALIFATICOS

$$\log BR = -0,003 \pi - 0,677 \sigma^* + 0,221 E_s + 0,458 \quad \{ 20 \}$$

$$n = 14 ; S_{y,x} = 0,04 ; r = 0,891 ;$$

significación > 99 % ; población explicada = 71 %

SERIE II. ESTERES FENOLICOS

$$\log BR = 0,110 \pi - 0,156 \pi^2 - 0,048 \sigma - 0,023 E_s + 0,432 \quad \{ 21 \}$$

$$n = 21 ; S_{y,x} = 0,04 ; r = 0,928 ;$$

significación > 99 % ; población explicada = 86 %

SERIE III. ESTERES MIXTOS METILENICOS

$$\log BR = -0,199 \pi - 0,212 \sigma + 0,507 \quad \{ 22 \}$$

$$n = 7 ; S_{y,x} = 0,03 ; r = 0,957 ;$$

significación > 95 % ; población explicada = 92 %

SERIE IV. ESTERES MIXTOS ETILENICOS

$$\log BR = -0,146 \pi - 0,196 \sigma + 0,521 \quad \{ 23 \}$$

$$n = 7 ; S_{y,x} = 0,03 ; r = 0,954 ;$$

significación > 95 % ; población explicada = 91 %

SERIE V. ESTERES MIXTOS METIL-METILENICOS

$$\log BR = 0,145 \pi - 0,293 \sigma + 0,177 E_B + 0,319 \quad (24)$$

$$n = 7 ; S_{y,x} = 0,03 ; r = 0,921 ;$$

significación > 90 % ; población explicada = 85 %

SERIE VI. ESTERES FENOXI-ETILENICOS

$$\log BR = -0,064 \pi - 0,223 \sigma + 0,528 \quad (25)$$

$$n = 7 ; S_{y,x} = 0,06 ; r = 0,758 ;$$

significación > 90 % ; población explicada = 57 %

SERIE VII. HOMOLOGOS CICLICOS DEL PROBENECID

$$\log BR = 1,368 \pi + 1,743 \pi^2 + 1,185 \sigma - 3,468 E_B + 4,119 \quad (26)$$

$$n = 8 ; S_{y,x} = 0,03 ; r = 0,951 ;$$

significación > 90 % ; población explicada = 90 %

SERIES III, IV y V. ESTERES MIXTOS EN CONJUNTO

$$\log BR = 0,037 \pi - 0,307 \sigma + 0,120 E_B + 0,354 \quad (27)$$

$$n = 21 ; S_{y,x} = 0,03 ; r = 0,935 ;$$

significación > 99 % ; población explicada = 87 %

AJUSTE GLOBAL DE TODOS LOS COMPUESTOS

$$\log BR = -0,006 \pi - 0,008 \pi^2 - 0,029 \sigma - 0,006 E_s + \\ + 0,497 \quad (28)$$

$$n = 71 ; S_{y,x} = 0,08 ; r = 0,784 ;$$

$$\text{significación} > 90 \% ; \text{población explicada} = 61 \%$$

Los ajustes en todos los casos, presentan una buena correlación.

Queda explicado, por término medio, el 82 % de la población, con una significación > 95 %.

3.3.2.3.- Comentarios a las ecuaciones de correlación

ESTERES ALIFATICOS

Destaca el valor tan bajo del coeficiente de π ; lo cual explica que la influencia de esta constante en la actividad biológica sea muy pequeña.

ESTERES FENOLICOS

Presenta unos coeficientes de π^2 alto y de E_s negativo, lo que da lugar a que los compuestos más activos sean los de E_s alto y negativo, y valor de π bajo o medio.

ESTERES MIXTOS

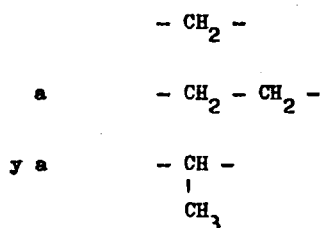
Cada una de las series presentan unas ecuaciones de ajuste semejantes, lo

que llevó a realizar el ajuste conjuntamente para las tres series de compuestos.

La buena correlación del ajuste indica, posiblemente, un mecanismo de acción idéntico.

El término E_s de la serie V, da cuenta de la influencia estérica del metilo en α de los compuestos de esta serie.

En el ajuste conjunto, el parámetro E_s da cuenta, igualmente, de las variaciones estéricas del paso de



ESTERES FENOXI-ETILENICOS

Presenta un coeficiente de σ negativo, debido, probablemente, como en el caso de la serie II, al grupo fenilo sustituido.

HOMOLOGOS CICLICOS DEL PROBENECID

La ecuación de esta serie se aparta claramente de las demás, por los valores extraordinariamente altos de todos los coeficientes. Esto indica, posiblemente, un mecanismo de acción de estos homólogos, ácidos, enteramente distinto, respecto de las restantes series, constituidas por ésteres.

AJUSTE GLOBAL DE TODOS LOS COMPUESTOS

Se ha de hacer resaltar que, a pesar de la diversidad de productos correlacionados, posiblemente con distintos mecanismos de acción, el coeficiente de correlación es razonablemente bueno, y el error estándar bajo.

En el empleo de estas ecuaciones de correlación con fines predictivos, no se encontraron a partir de valores teóricos, compuestos de síntesis factible con una actividad biológica teóricamente mejor.

Sin embargo, con el fin de comprobar la operatividad de las ecuaciones, se sintetizaron con posterioridad productos, de los que se presenta su actividad biológica, calculada y observada, en la Tabla XXV.

Los ésteres sintetizados fueron:

. de la serie II : los ésteres fenólicos del 3,5 xilelol (II - 22)
y del 2,3, xilenol (II - 23);

. y de las series III y IV : los derivados del ácido 3-trifluor-
-metil benzoico, (III - 8 y IV - 8,
respectivamente).

En todos los casos, la variación entre ambas (actividad biológica calculada y observada), está dentro del límite de error calculado, Tabla XXV.

TABLA XXV

Valores hallados y predichos, según las ecuaciones ajustadas para los compuestos sintetizados
con posterioridad al ajuste

	π	σ	E_s	Hallado	Calculado según ecuación propia	Calculado según ecuación III, IV, V. (1)	Calculado según ajuste general (1)
II - 22	0,99	- 0,14	- 1,24	0,44	0,42		0,49
II - 23	1,16	- 0,24	- 1,24	0,41	0,39		0,49
III - 8	1,10	0,43	- 1,16	0,17	0,20	0,12	0,35
IV - 8	1,10	0,43	- 1,16	0,25	0,28	0,16	0,34

(1).- Para el cálculo, se modificaron los valores según la Tabla XV.

3.3.3.- Comparación de los Métodos de Hansch y Topliss

Del estudio por ambos métodos de las series I y II, se observa una concordancia total de los resultados.

Como principales inconvenientes en cuanto a la operatividad de los dos métodos, en general, se podrían resaltar:

- En el Método de Topliss:

La dificultad de seguir el esquema de obtención de todos los compuestos, por la difícil síntesis de alguno de ellos.

- Y en el Método de Hansch:

El elevado número de compuestos necesario para realizar una correlación fiable, y el estudio estadístico inherente a su realización.

4.- CONCLUSIONES

4.- CONCLUSIONES

De lo expuesto en los apartados que anteceden, se resumen las siguientes conclusiones:

1.- Se han diseñado y sintetizado siete series de derivados del ácido 4-(di-n-propil-amino)-sulfonil benzoico. Seis de estas se ries son ésteres de los siguientes tipos:

- Alifáticos.
- Fenólicos.
- Mixtos, metilénicos.
- Mixtos, etilénicos.
- Mixtos, α -metil-metilénicos.
- β -fenoxi-etilénicos.

La serie restante corresponde a homólogos cíclicos.

2.- Se han sintetizado un total de 69 compuestos, de los cuales 64 no se encuentran descritos en la bibliografía.

Su estructura se confirmó, en todos los casos, por espectroscopía I.R., R.M.N. y análisis cuantitativo.

3.- El estudio de la relación estructura química - actividad biológica se ha llevado a cabo tomando dos enfoques distintos y complementarios.

Así, se ha utilizado el método operacional de Topliss para realizar la síntesis de los ésteres alifáticos y fenólicos.

Posteriormente, se ha obtenido la correlación cuantitativa estructura química - actividad biológica, según el método de Hansch, para cada una de las series por separado y en conjunto.

4.- Para realizar el estudio de la correlación cuantitativa estructura química - actividad biológica, se han escogido los parámetros: $\log BR$, π , σ y E_s , con lo que, por regresión lineal multiparamétrica, se han ajustado siete ecuaciones para cada serie por separado, y a todas en conjunto.

De las ecuaciones ajustadas, se escogió, para cada serie estudiada, la más significativa estadísticamente.

Los ajustes, en todos los casos, presentan una buena correlación, quedando explicado por término medio el 82 % de la población, con una significación mayor del 95 %.

5.- Se ha comprobado la operatividad predictiva de las ecuaciones con la síntesis de cuatro nuevos compuestos. En todos los casos, las diferencias entre las actividades, calculadas y observadas, se encuentran dentro del límite de error.

6.- Los resultados obtenidos en el estudio por ambos métodos, de Topliss y de Hansch, resultan ser totalmente concordantes.

112

5.- ESPECTROSCOPIA

5.- ESPECTROSCOPIA

A continuación se encuentran los espectros de absorción infrarroja (I.R.), y de resonancia magnética nuclear (R.M.N.), de todos los compuestos estudiados.

Los espectros I.R., se registraron en un aparato Unicam SP 1000; se utilizó pastilla de KBr para todos los sólidos, y cristales de NaCl para los líquidos.

La asignación de las distintas bandas características, se ha realizado sobre cada espectro; en la Tabla XXVI, se encuentra la transcripción de las distintas letras empleadas en la asignación.

Los espectros de resonancia magnética nuclear, se registraron en un aparato Varian T - 60, empleando siempre un 1 % de T.M.S. como referencia interna, y Cl_3CD como disolvente, salvo en los casos que se indican en el espectro correspondiente.

La asignación de las distintas señales se ha realizado sobre cada espectro.



TABLA XXVI

Asignación de bandas de los espectros de absorción infrarroja

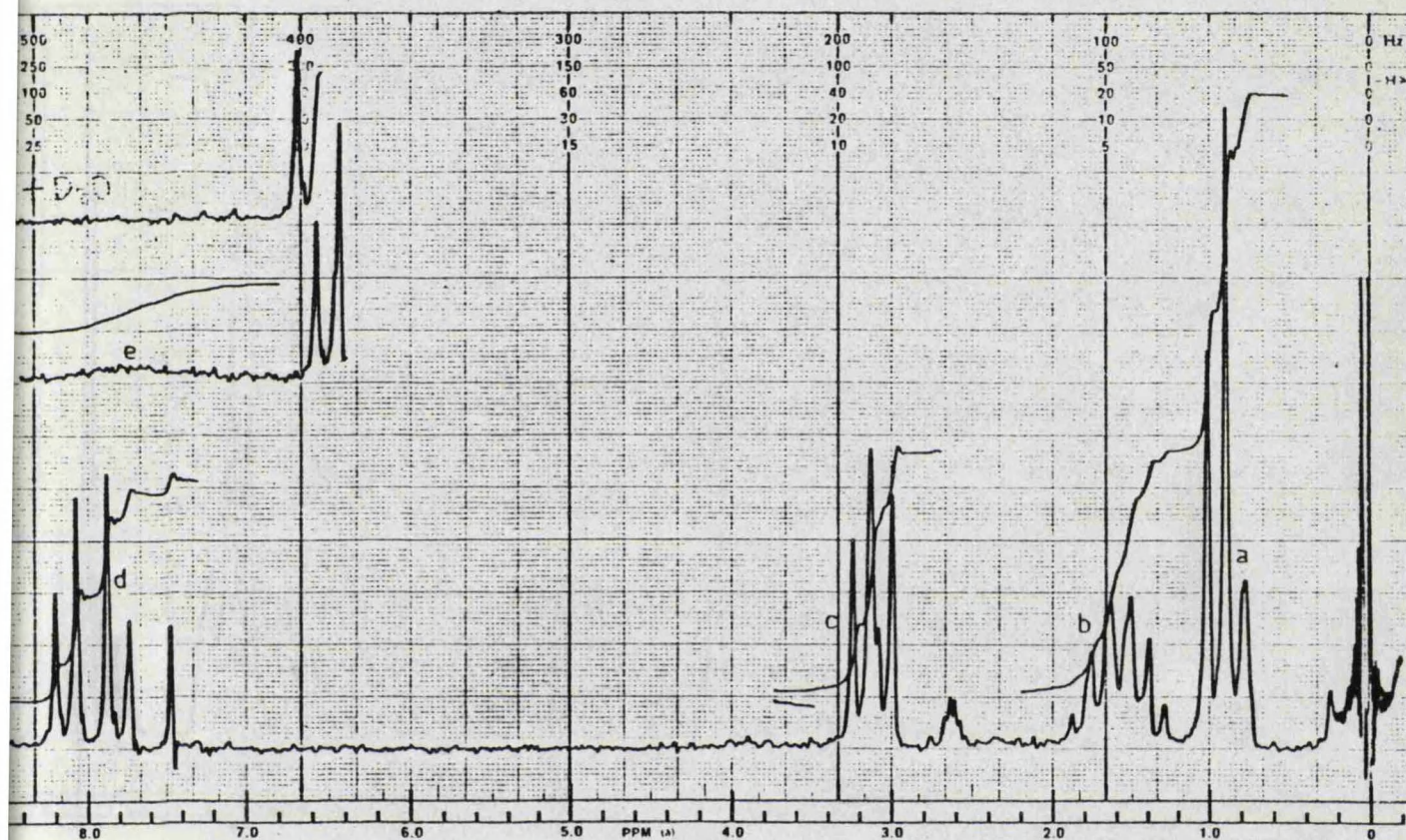
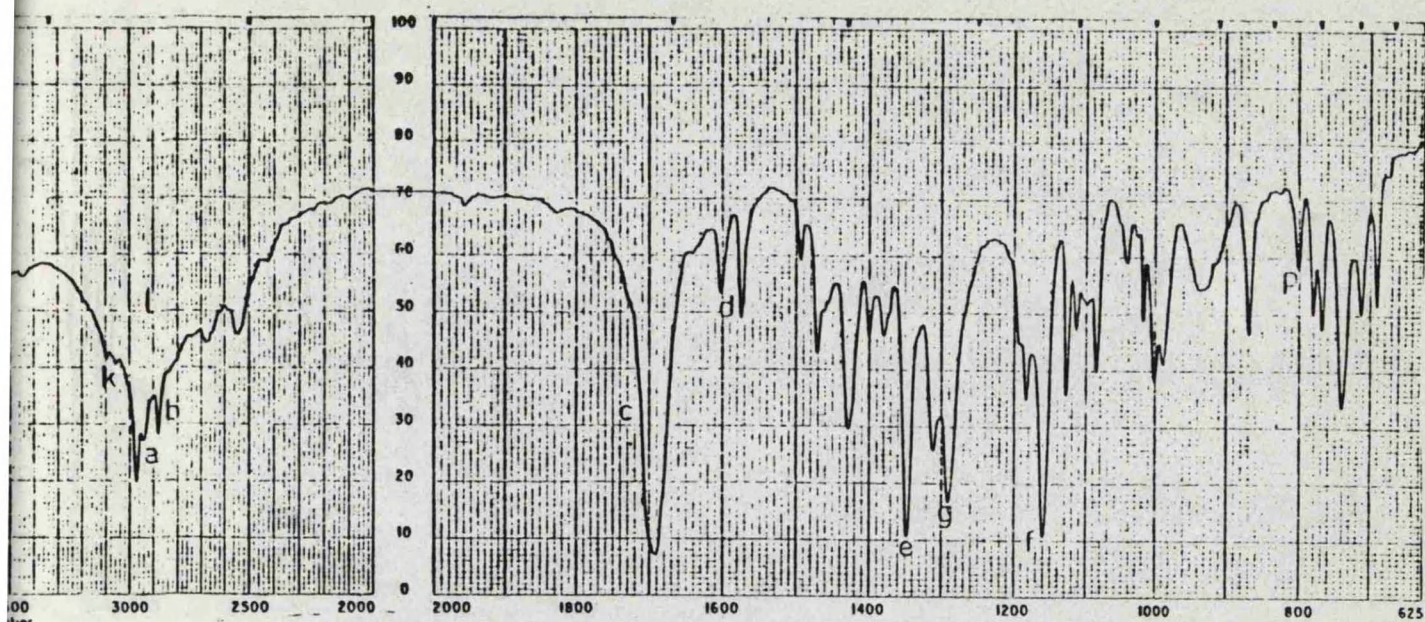
- a) TENSION $-CH_3$: (cadena alifática).
- b) TENSION $-CH_2-$: (cadena alifática).
- c) TENSION $C=O$ asim. : (resto $-COO-$, correspondiente al sulfanil benzoico).
- d) TENSION $C=O$ asim. : (resto $-COO-$, correspondiente a los ácidos benzoicos en los ésteres mixtos).
- e) TENSION $C=C$ del anillo aromático.
- f) TENSION $S=O$ sim. : (sulfonamidas).
- g) TENSION $S=O$ asim. : (sulfonamidas).
- h) TENSION $C-O$: (ésteres de ácido aromáticos).
- i) DEFORMACION $C-H$ en $-CH-\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$
- j) VIBRACION DE ESQUELETO en $-C-\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}-CH_3$
- k) VIBRACION DE ESQUELETO en $-(CH_2)_4-$

./..

TABLA XXVI (Cont.)

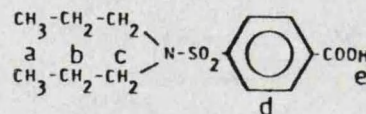
Asignación de bandas de los espectros de absorción infrarroja

- k) TENSION C - H en anillo aromático.
- l) TENSION - OH : (asociado, en ácidos carboxílicos).
- m) DEFORMACION C - H fuera del plano en anillo aromático,
(sustitución 1, 3).
- o) DEFORMACION C - H fuera del plano en anillo aromático,
(sustitución 1, 2).
- p) DEFORMACION C - H fuera del plano en anillo aromático,
(sustitución 1, 4).
- r) DEFORMACION C - H fuera del plano en anillo aromático,
(sustitución 1, 3, 5).
- s) DEFORMACION C - H fuera del plano en anillo aromático,
(monosustitución).
- t) DEFORMACION C - H fuera del plano en anillo aromático,
(sustitución 1, 2, 4).
- v) TENSION C - O : (éteres aromáticos).
- z) DEFORMACION - OH : (ácidos carboxílicos).



WEEP OFFSET(Hz): 100
 SPECTRUM AMPLITUDE: 2.5
 INTEGRAL AMPLITUDE: 1.0
 SCANNING RATE(RPS): 1.0
 MANUAL
 SWEEP TIME(SEC): 1.0
 SWEEP WIDTH(Hz): 10000
 FILTER: 13545216
 RF POWER LEVEL:

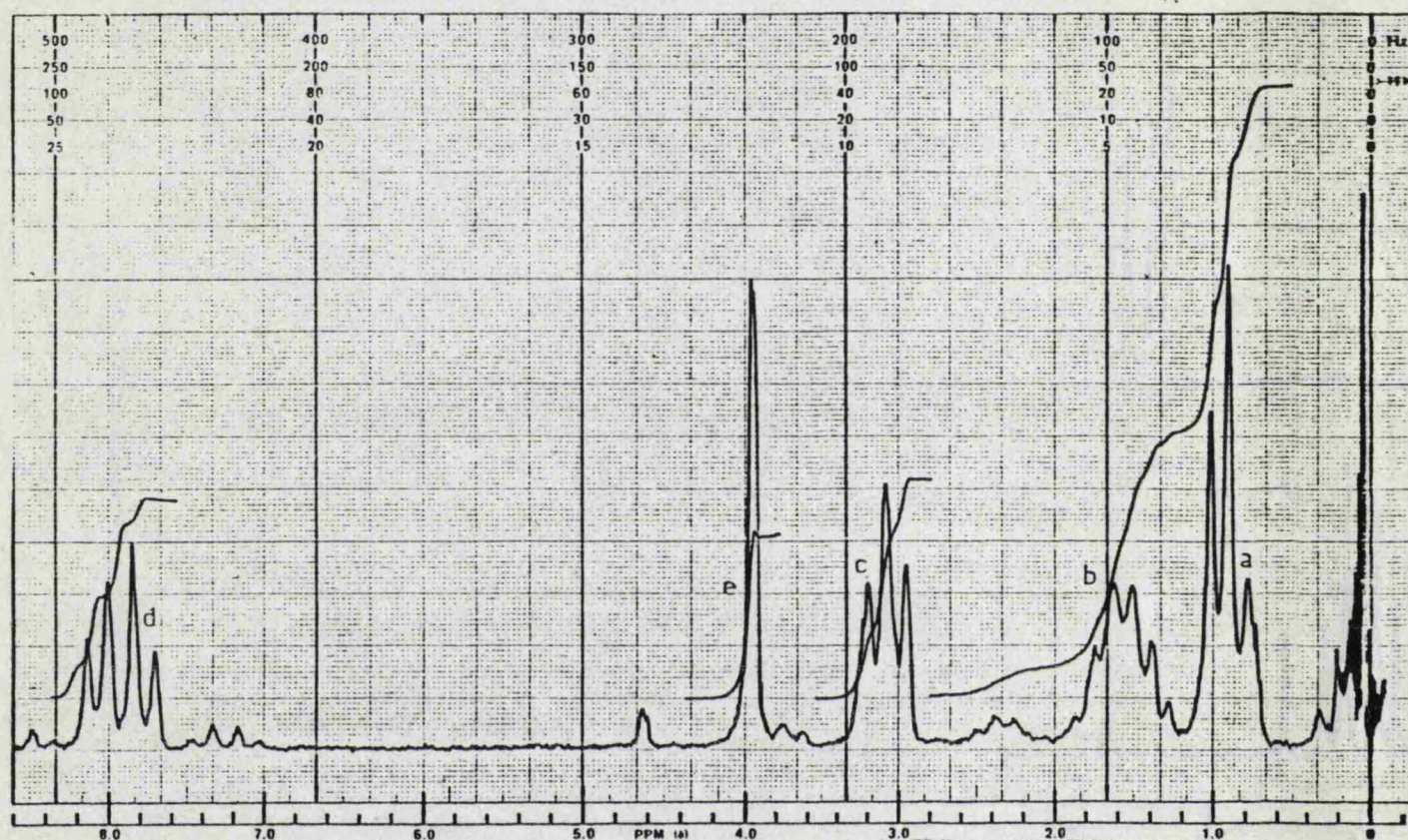
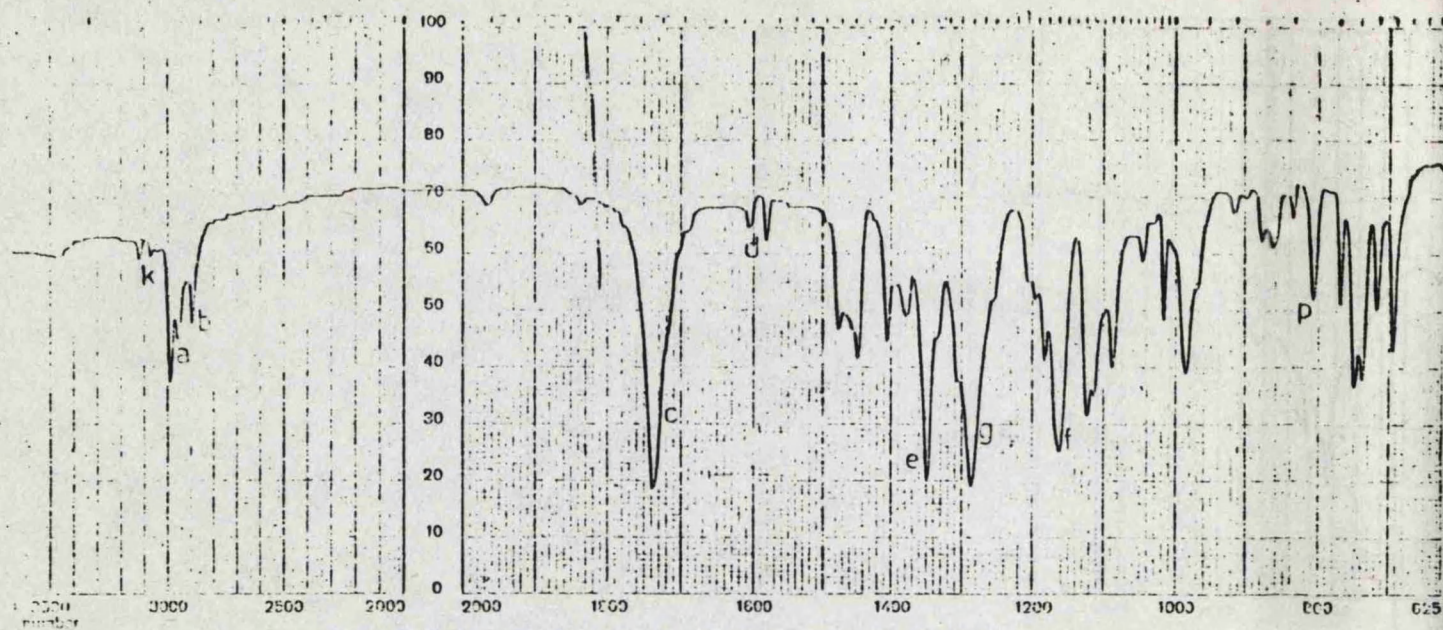
AUTO (750)
 (500)
 (2)
 (05)
 SAMPLE: Probenecid
 SOLVENT: C₆H₆, DMSO



DATE: 20-11-20

OPERATOR:

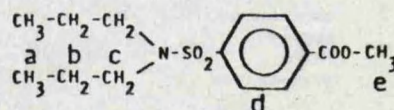
SPECTRUM NO.



SWEEP OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 32 x 10
 INTEGRAL AMPLITUDE: 5
 SPINNING RATE(RPS): 24

MANUAL ☒ ☐
 SWEEP TIME(SEC): 2.5
 SWEEP WIDTH(Hz): 12
 FILTER: 1 2 3 4 5 6 7 8
 RF POWER LEVEL: 10

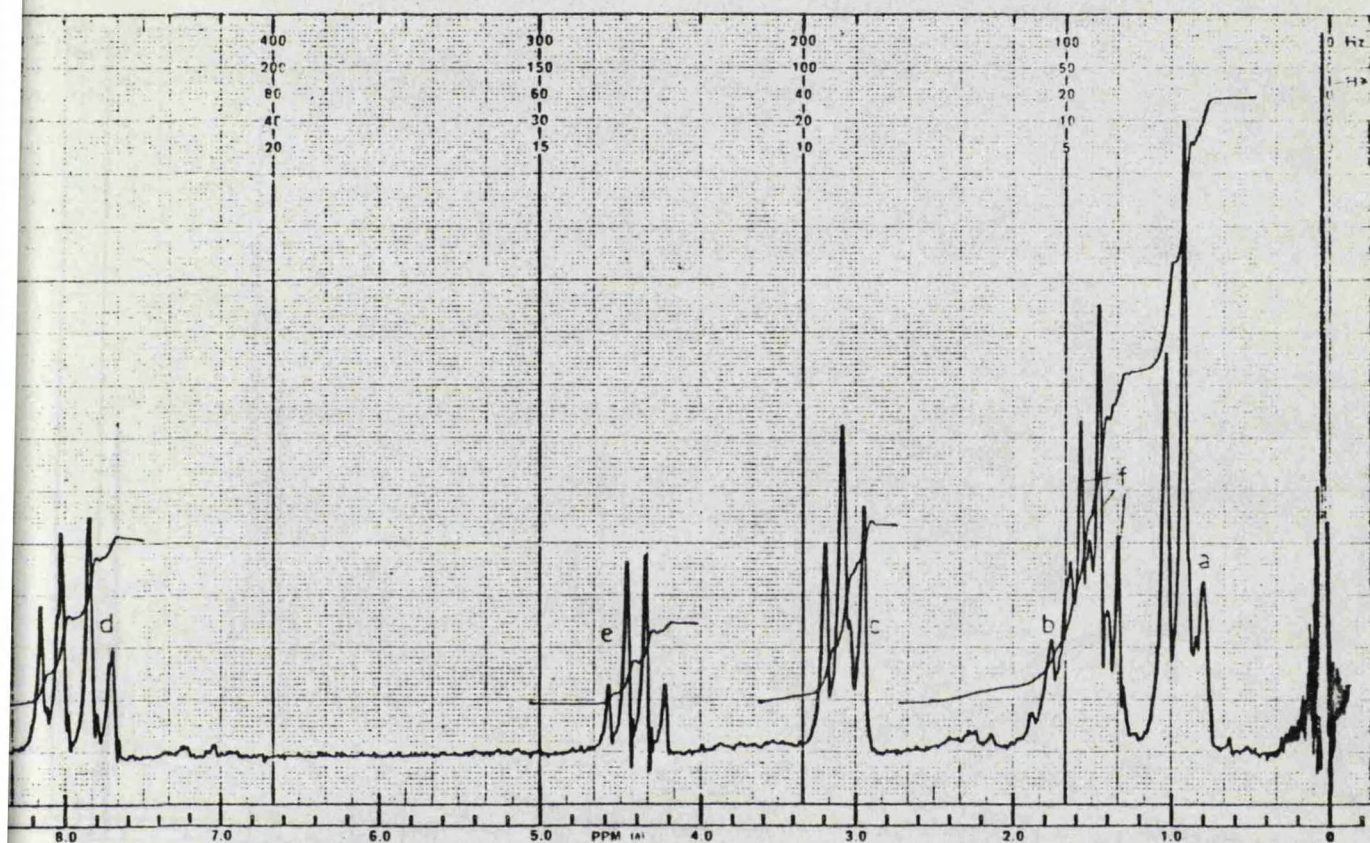
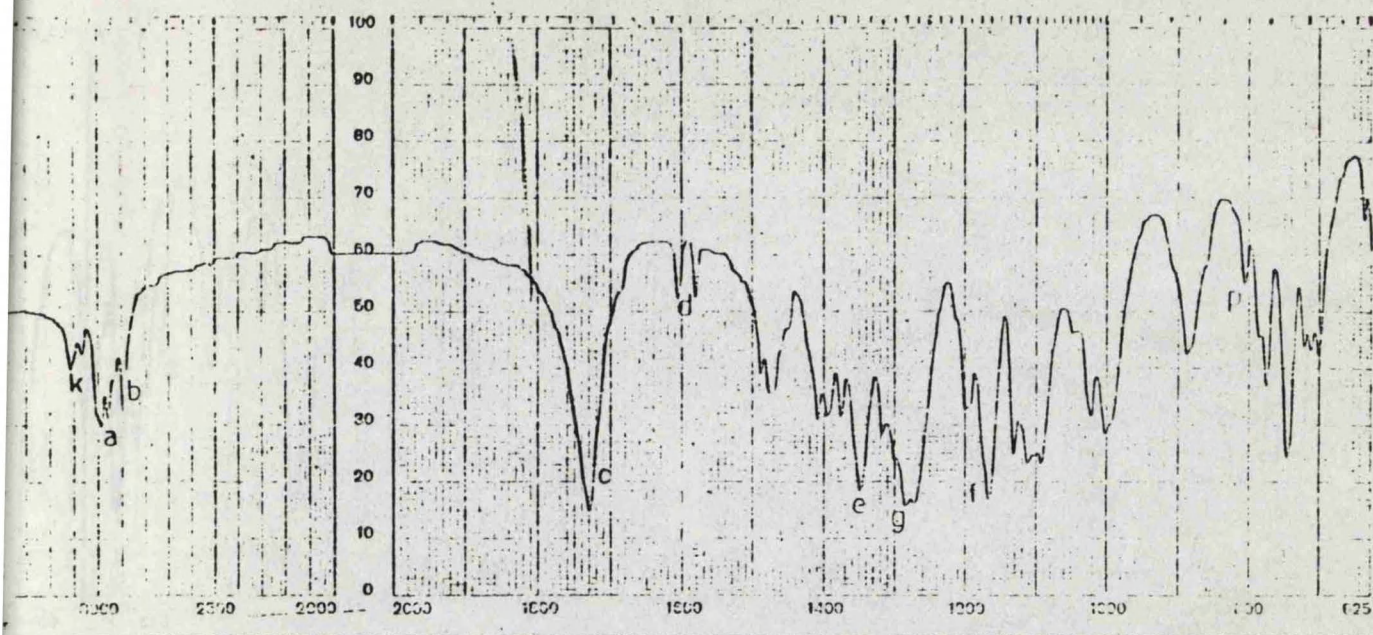
AUTO ☒ ☐
 (250)
 (500)
 (2)
 (.05)
 SAMPLE: 1.1
 SOLVENT



DATE: 30-12-1966

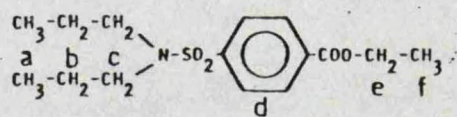
OPERATOR: _____

SPECTRUM NO. _____



P OFFSET(Hz):
 TRANSMITTANCE AMPLITUDE:
 GAIN AMPLITUDE:
 SCANNING RATE(RPS):
 MANUAL
 SWEEP TIME(SEC): 5.00
 SWEEP WIDTH(Hz): 10.00
 FILTER: 1 2 3 4 5 6 7 8
 RF POWER LEVEL:

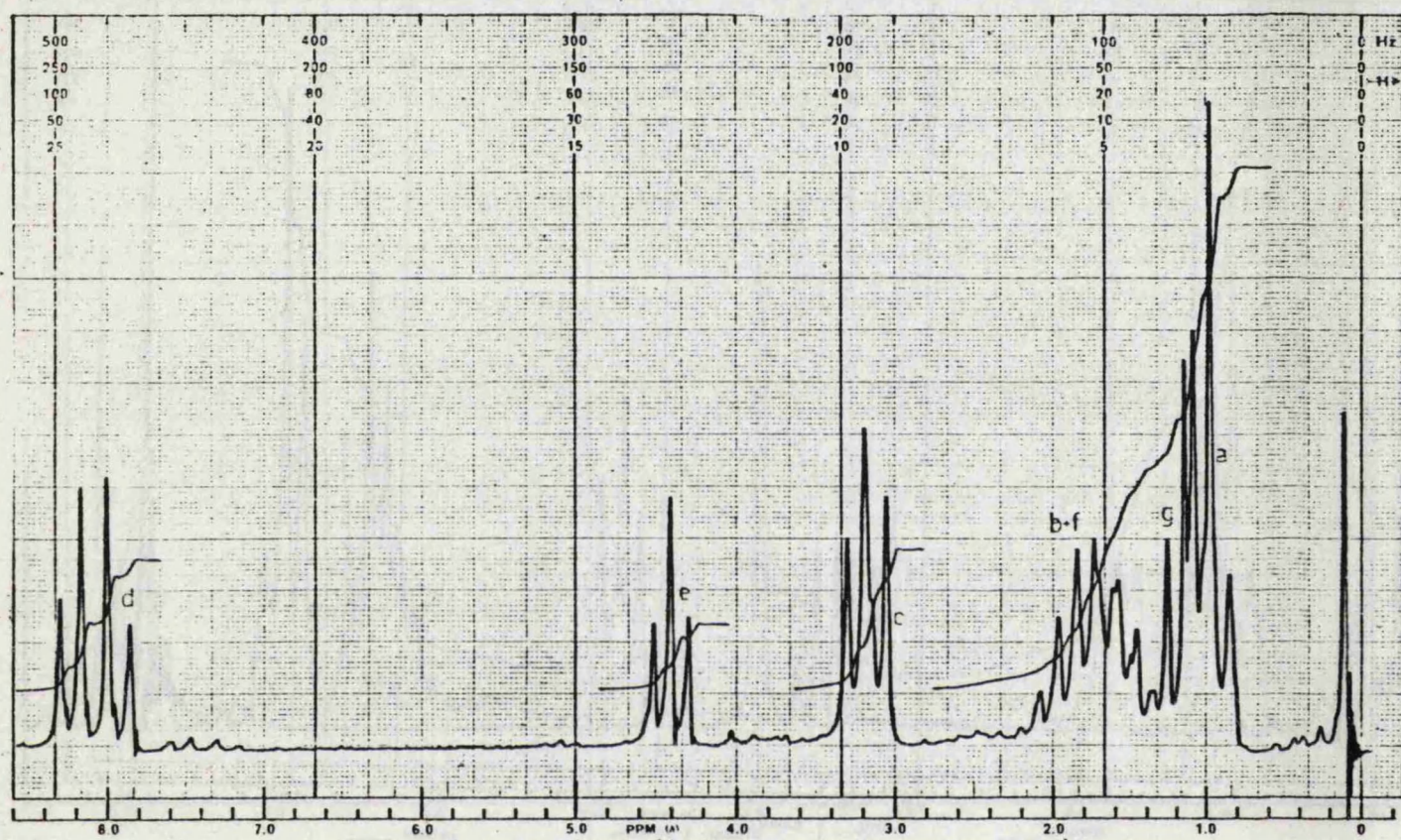
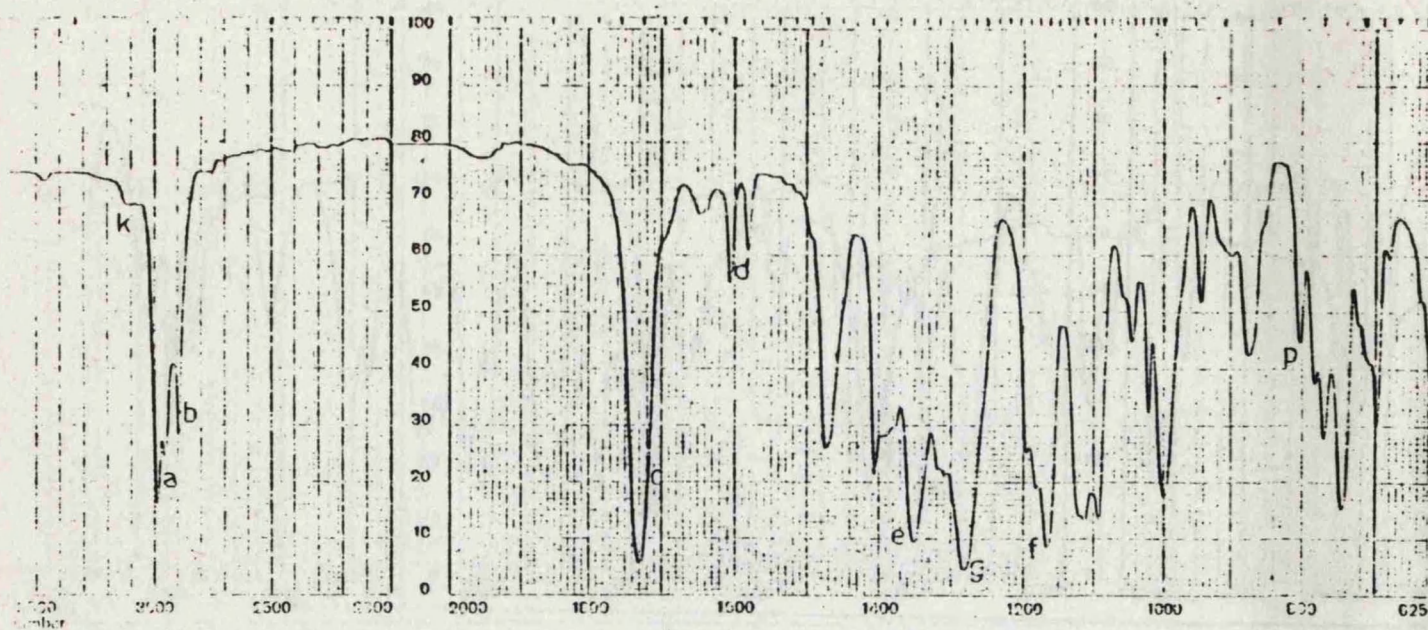
AUTO
 (250)
 (500)
 (2)
 (0.5)
 SAMPLE: 1-2
 SOLVENT:



DATE: 11-10-77

OPERATOR:

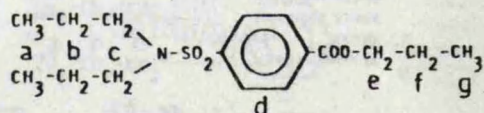
SPECTRUM NO.



SWEEP OFFSET(Hz): 2
 SPECTRUM AMPLITUDE: 1.02
 INTEGRAL AMPLITUDE: 8.5
 SPINNING RATE(RPS): 4.4

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC): 1.0
 SWEEP WIDTH(Hz): 8000
 FILTER: 1 2 3 4 5 6 7 8
 RF POWER LEVEL: 0.05

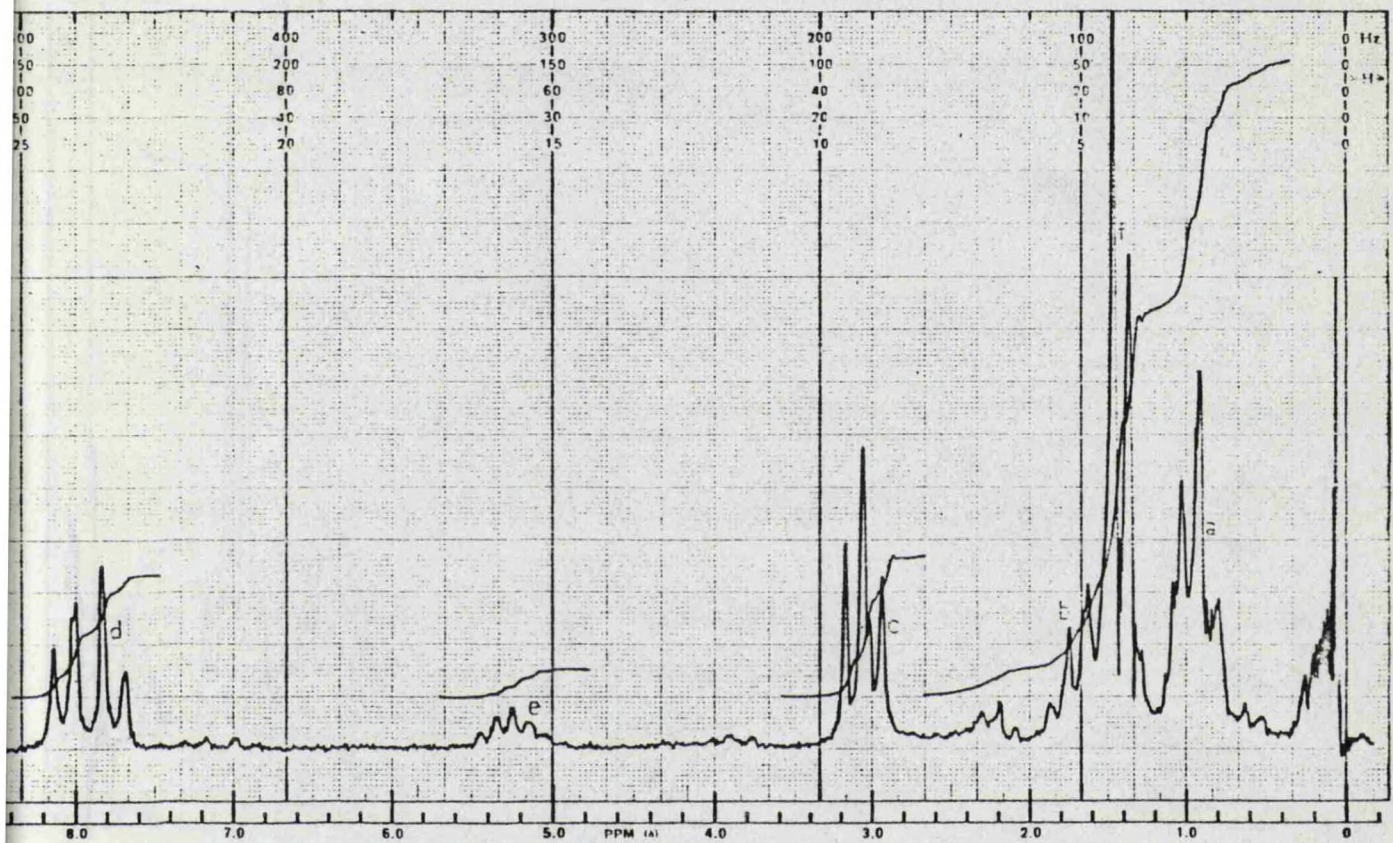
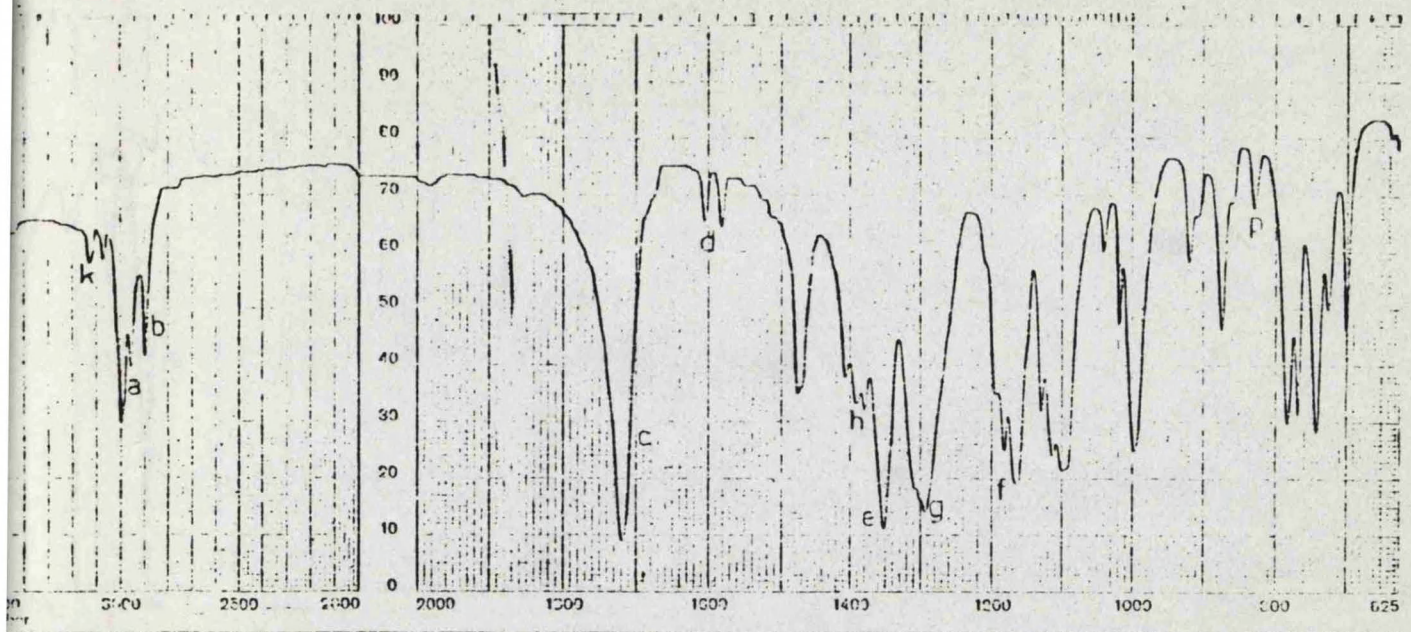
AUTO
 (250)
 (500)
 (2)
 (0.05)
 SAMPLE: 1-3
 SOLVENT:



DATE: 4-17-88

OPERATOR:

SPECTRUM NO.

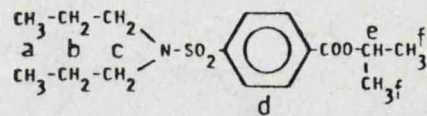


PHASE OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 40 x 10
 INTEGRAL AMPLITUDE: 4
 SCANNING RATE(RPS): 50

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC): 2.00
 SWEEP WIDTH(Hz): 10.00
 FILTER: 1 3 3 4 5 6 7 8
 RF POWER LEVEL:

AUTO X
 (250)
 (500)
 (2)
 (05)

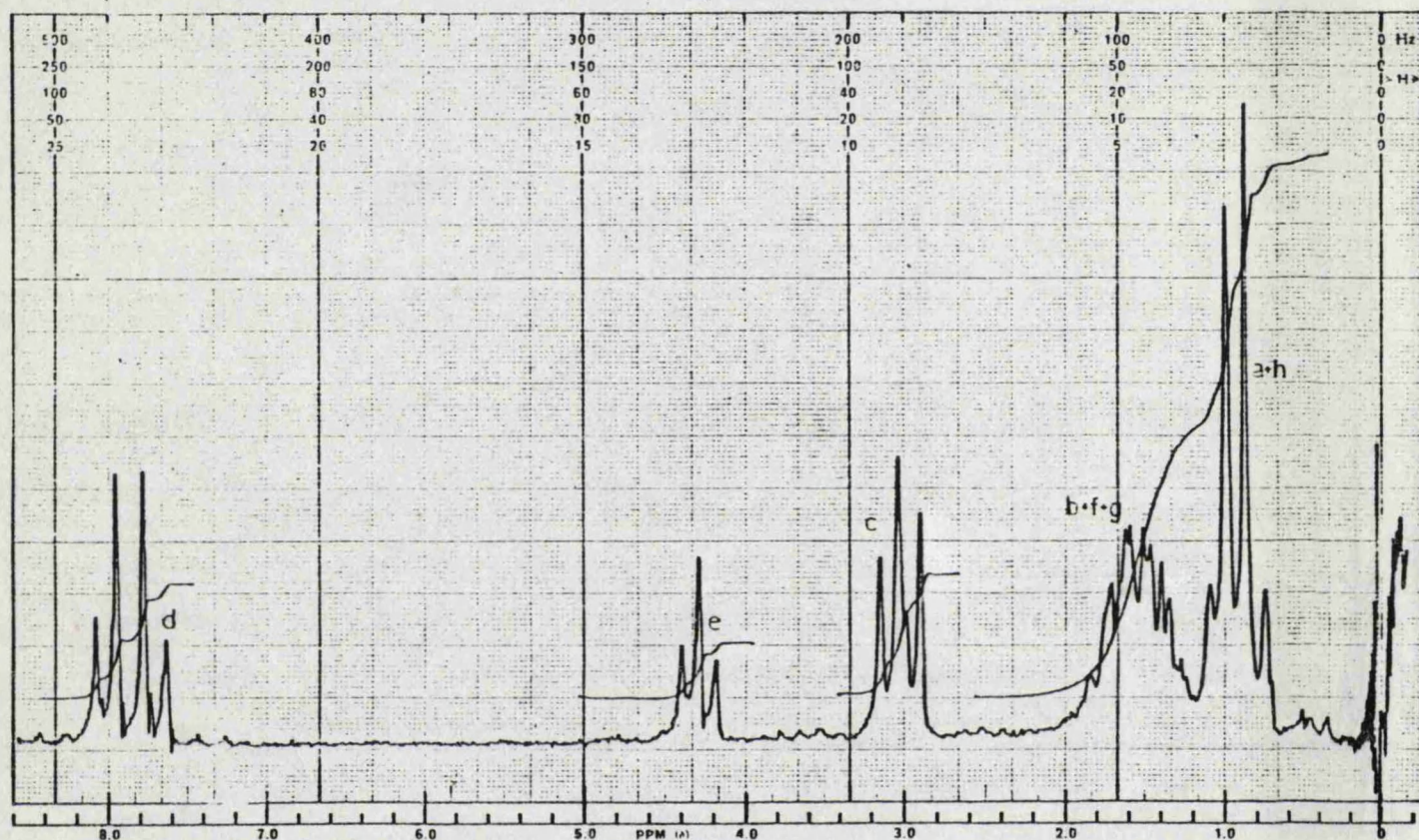
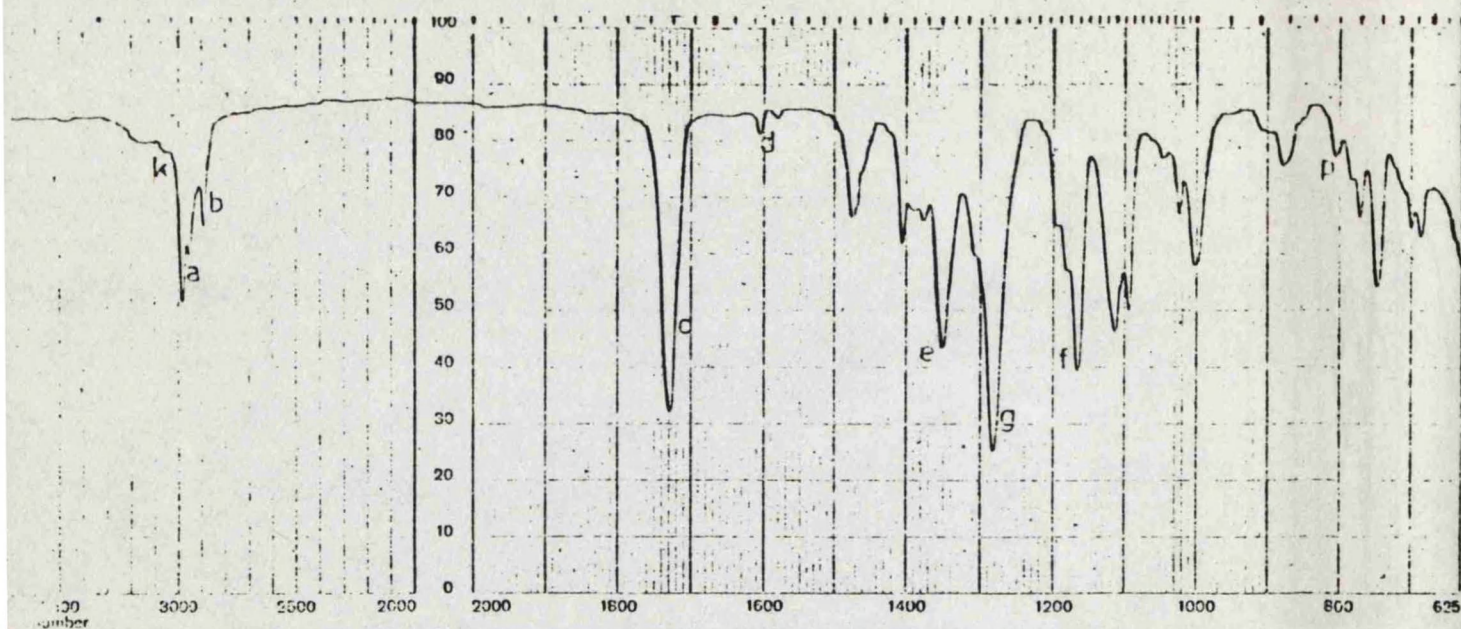
SAMPLE:
 1-4
 SOLVENT



SPECTRUM NO

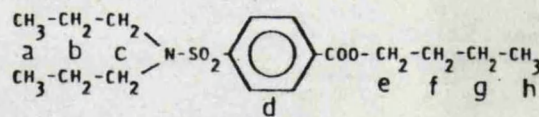
DATE: 30-IX-77

OPERATOR:



SWEEP OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 125.10
 INTEGRAL AMPLITUDE: 4
 SPINNING RATE(RPS): 28
 MANUAL ☒ SWEEP TIME(SEC): 10
 SWEEP WIDTH(Hz): 100
 FILTER: 1000
 RF POWER LEVEL: 0.05

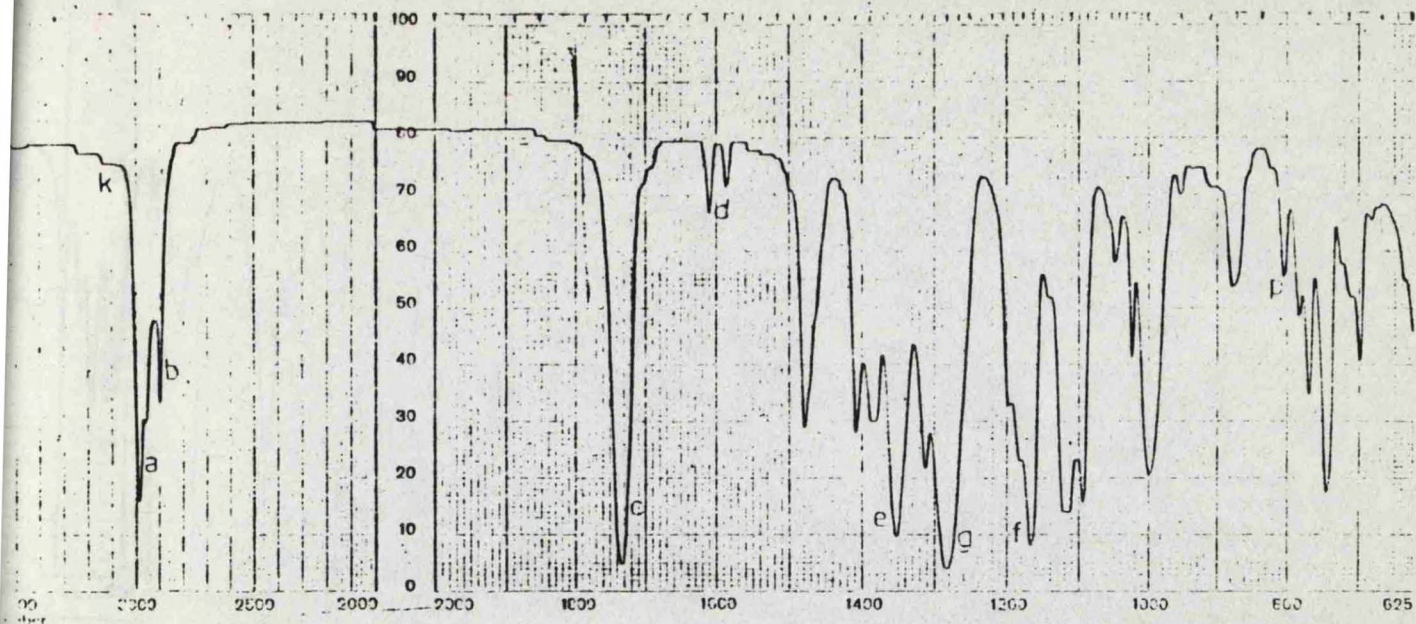
AUTO ☐ SAMPLE: 1-5
 (250)
 (500)
 (2)
 (05)
 SOLVENT



DATE: 10-18-79

OPERATOR:

SPECTRUM NO.

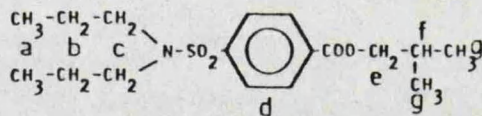


SWEEP OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 53.1
 INTEGRAL AMPLITUDE: 5
 SPINNING RATE(RPS): 40

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC): 1.00
 SWEEP WIDTH(Hz): 25.15
 FILTER: 22.5
 RF POWER LEVEL: 10

AUTO X
 (250)
 (1500)
 (2)
 (05)

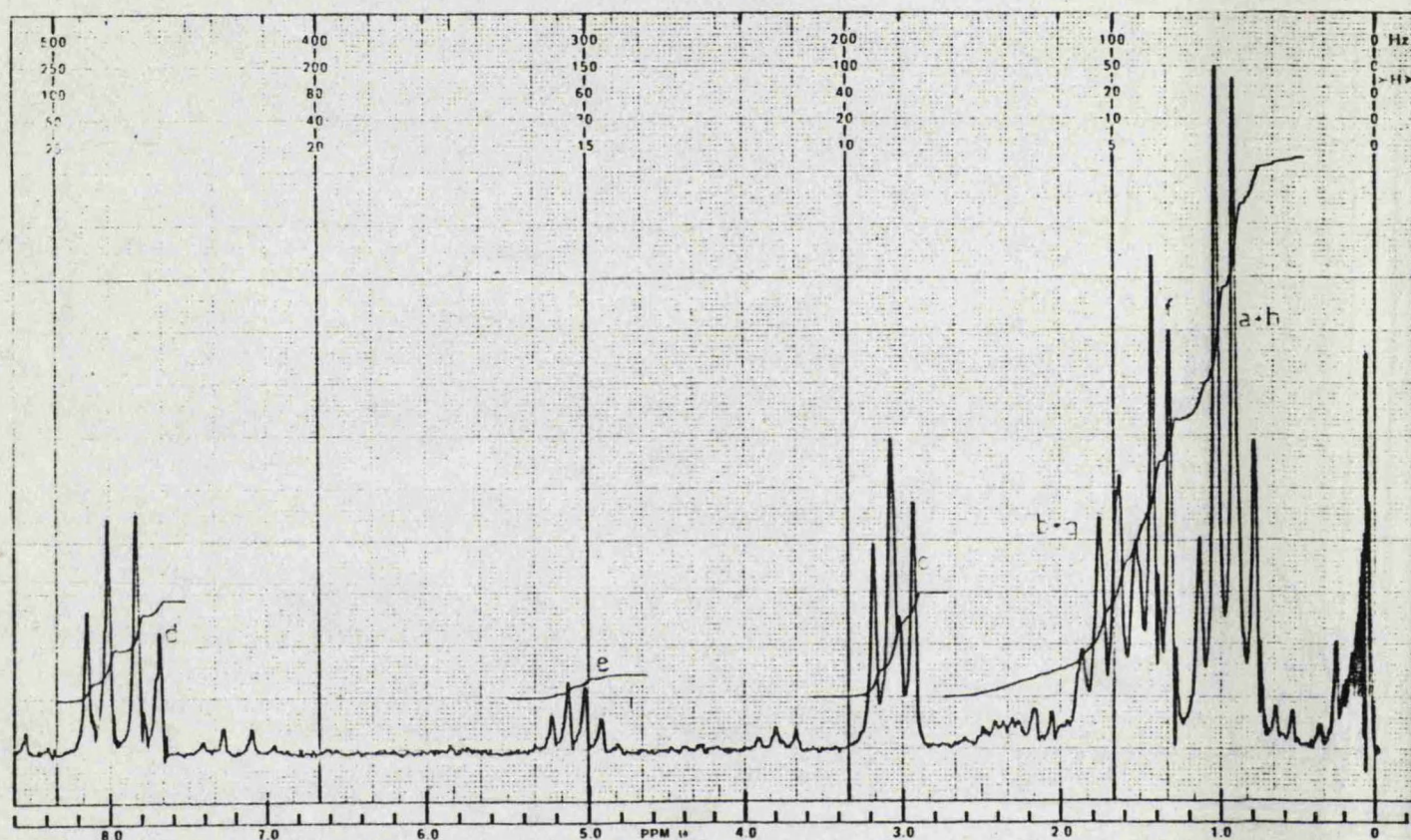
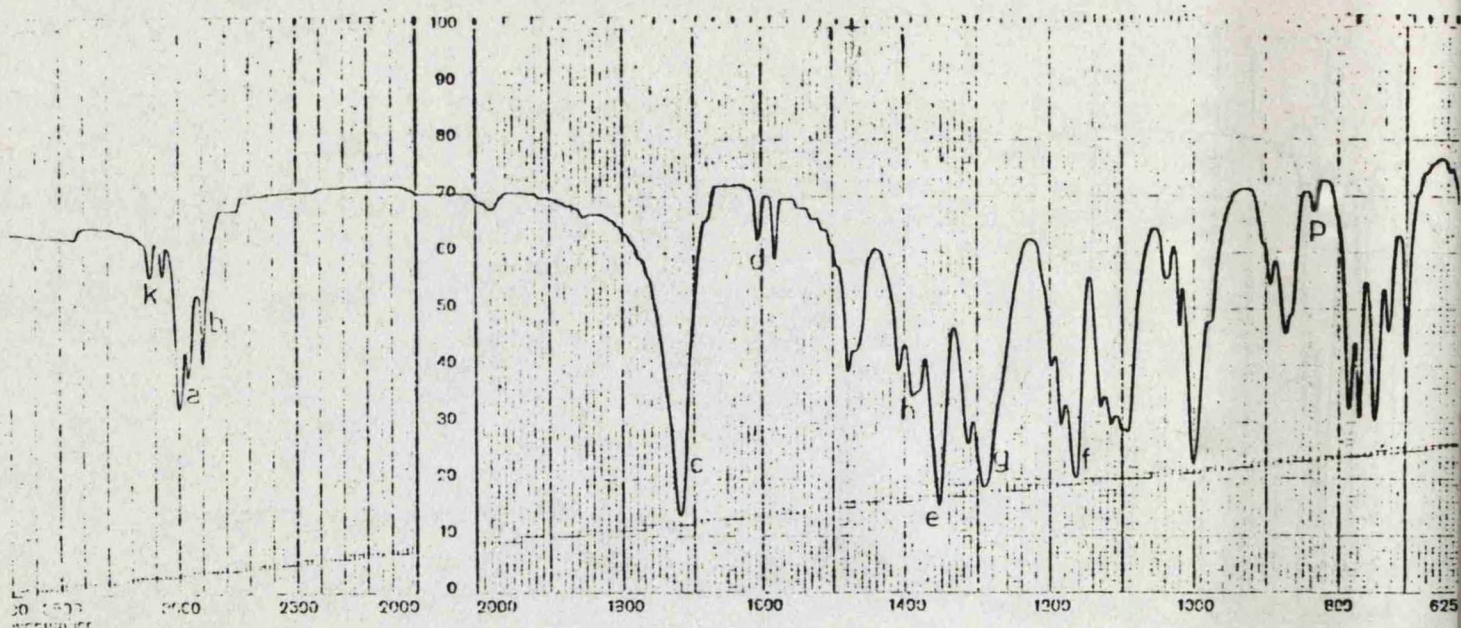
SAMPLE: 1-6
 SOLVENT



DATE: 18-X-77

OPERATOR:

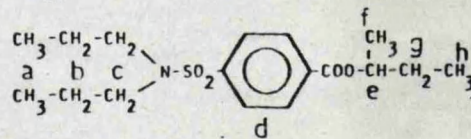
SPECTRUM NO



SWEEP OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 2.5 x 10
 INTEGRAL AMPLITUDE: 3
 SPINNING RATE(RPS): 48

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC): 1.25
 SWEEP WIDTH(Hz): 5150
 FILTER: 1 2 3 4 5 6 7 8
 RF POWER LEVEL: _____

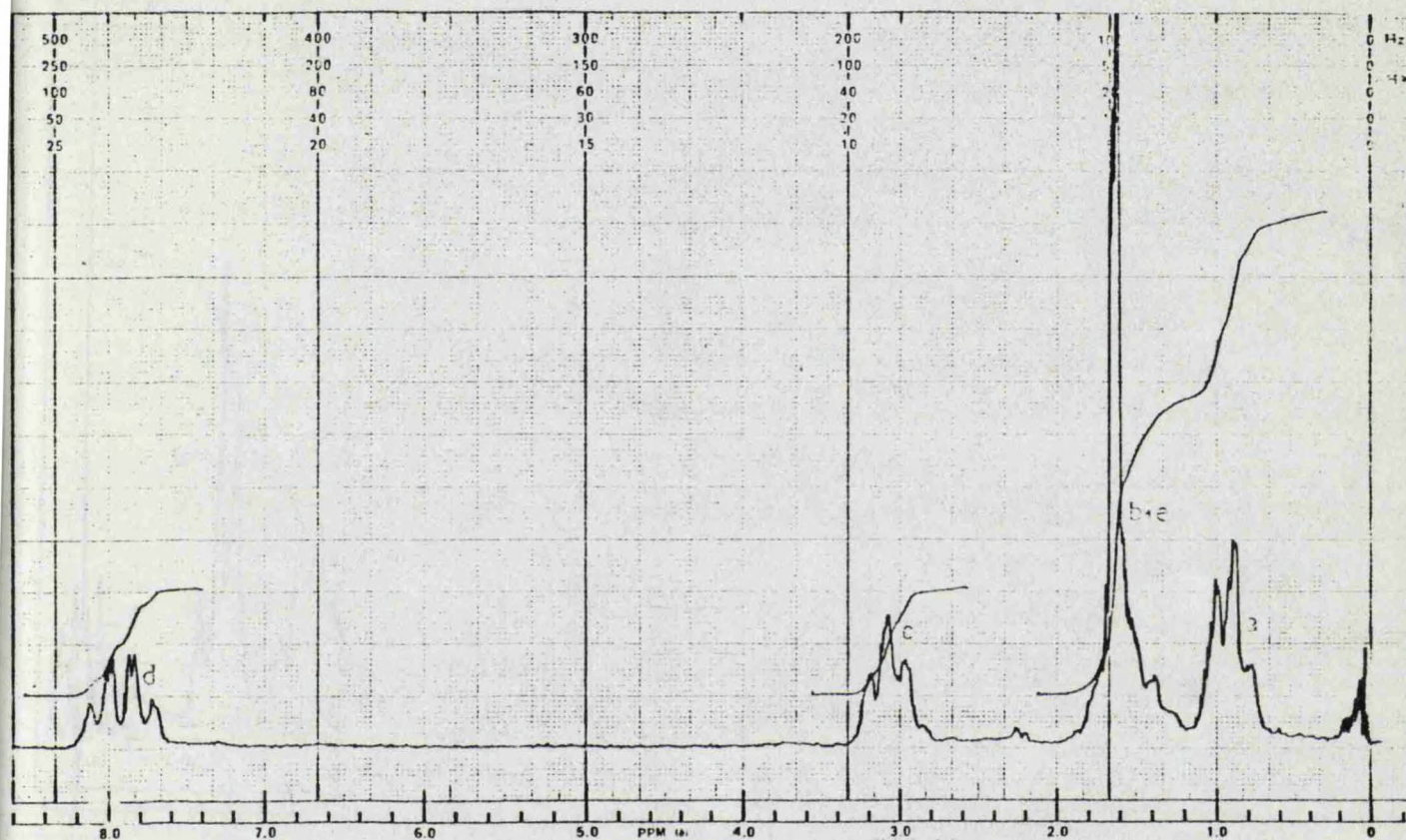
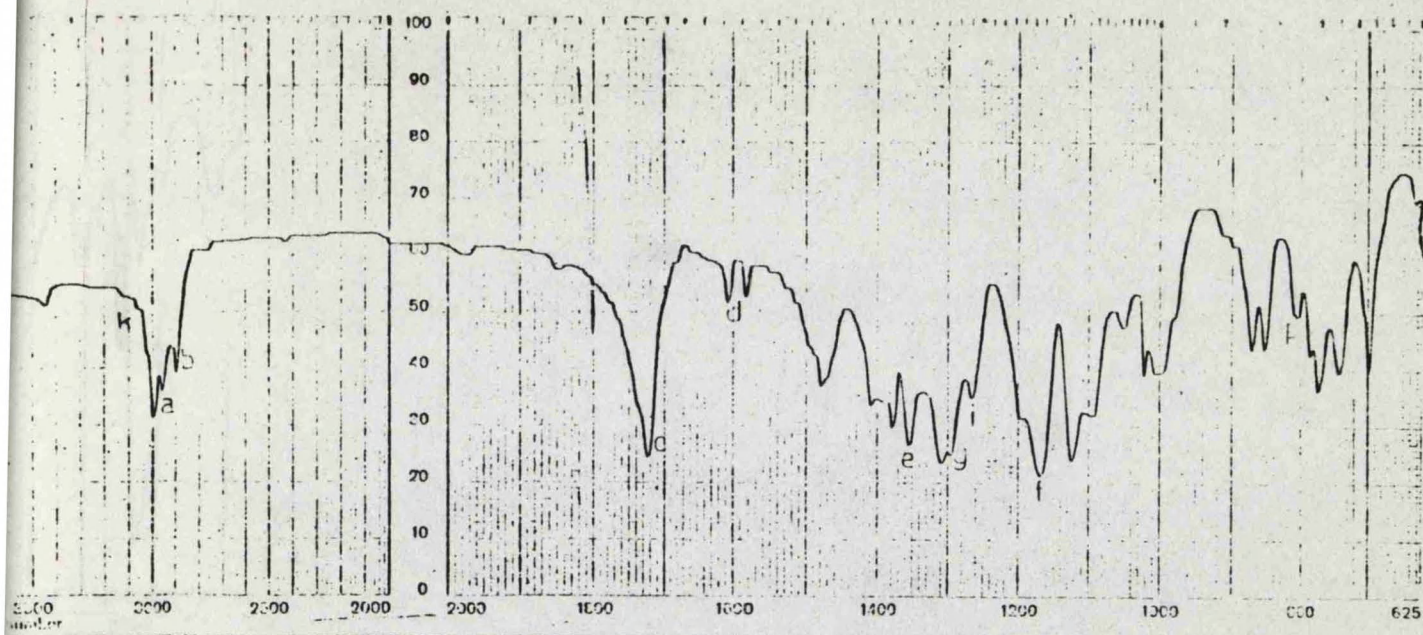
AUTO X
 (250)
 (500)
 (2)
 (05)
 SAMPLE: 1-7
 SOLVENT: _____



DATE: _____

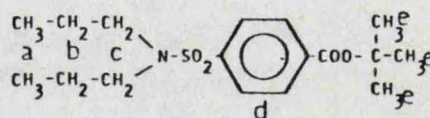
OPERATOR: _____

SPECTRUM NO. _____



SWEEP OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 20-10
 INTEGRAL AMPLITUDE: 2
 SPINNING RATE(RPS): 40
 MANUAL
 SWEEP TIME(SEC): 1.5
 SWEEP WIDTH(Hz): 1000
 FILTER: 1000
 RF POWER LEVEL:

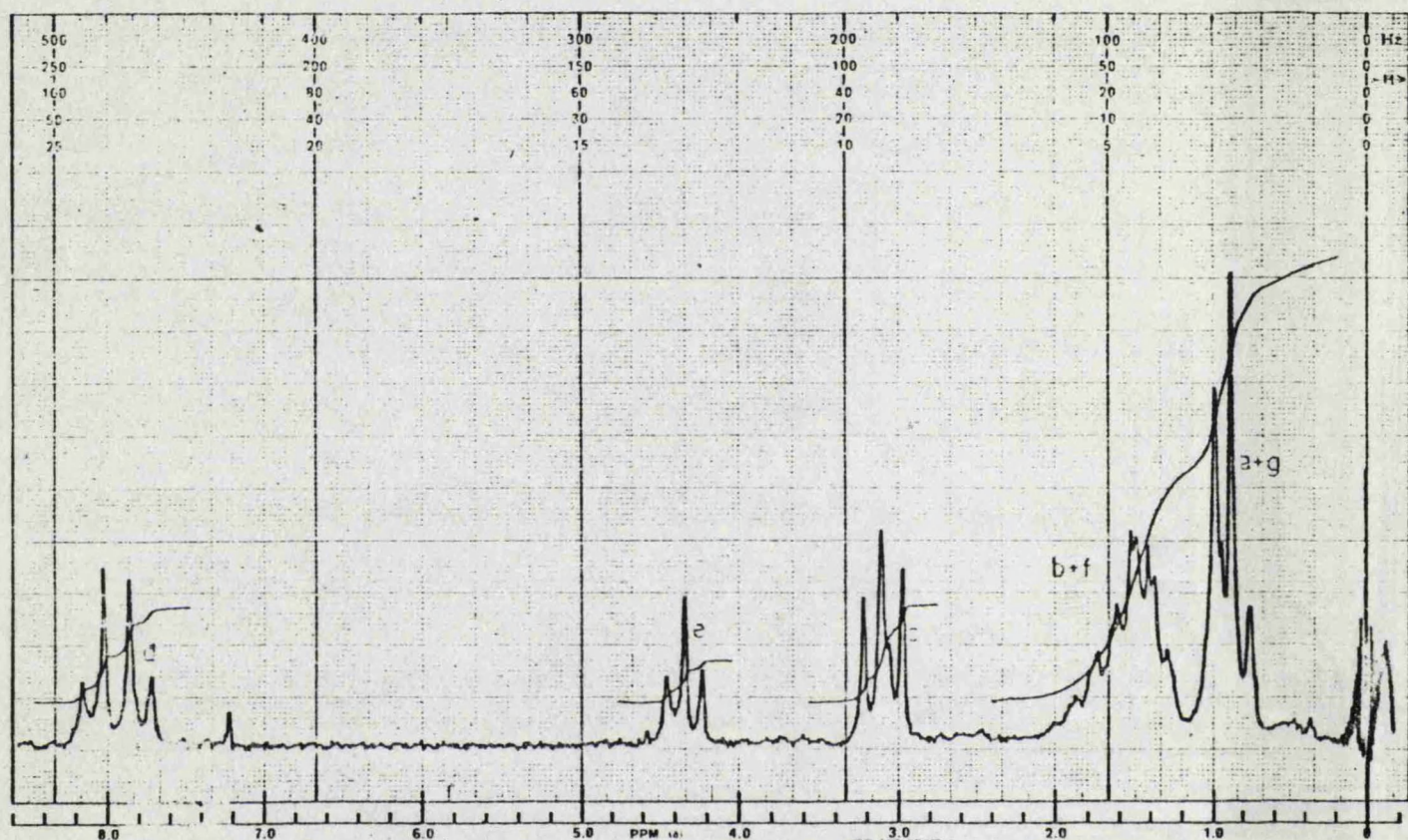
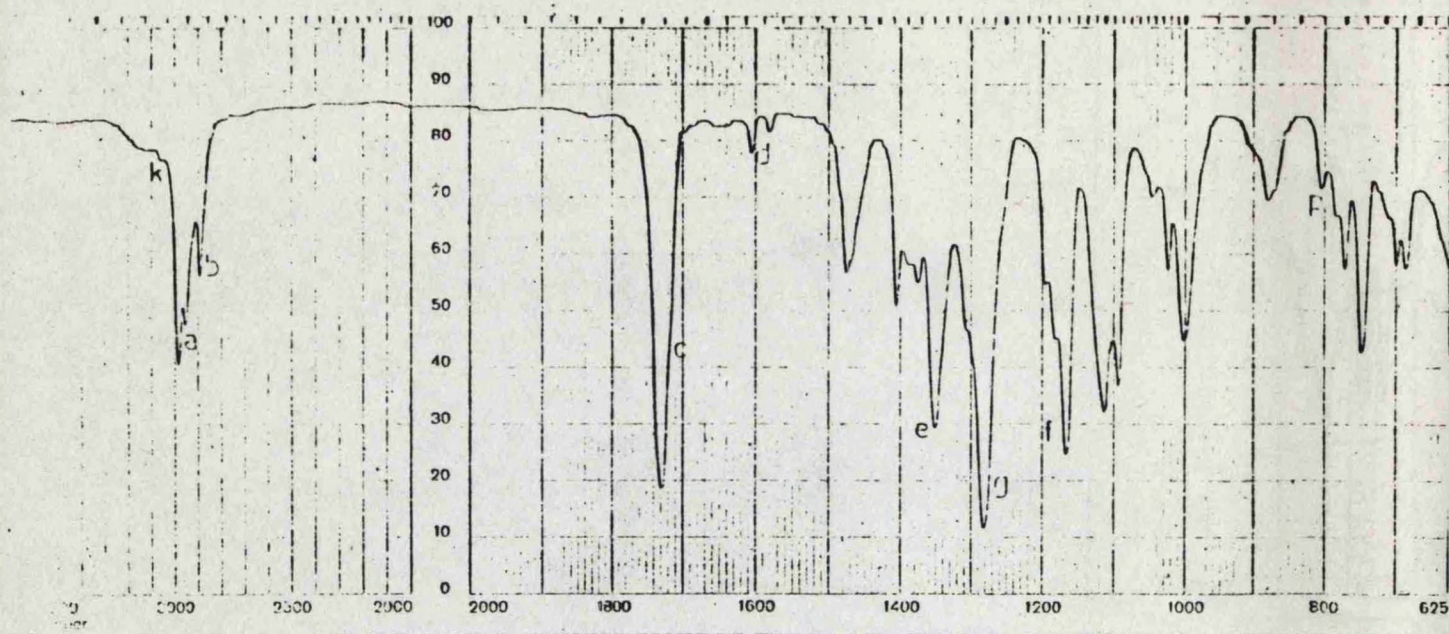
AUTO X
 (250)
 (500)
 (2)
 (0.05)
 SAMPLE: 1-8
 SOLVENT:



DATE: 23-XI-27

OPERATOR:

SPECTRUM NO.

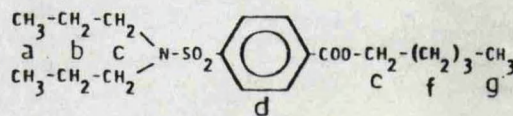


SWEEP OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 600
 INTEGRAL AMPLITUDE: 15
 SPINNING RATE(RPS): 5

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC): ☒ 10
 SWEEP WIDTH(Hz): ☒ 100
 FILTER: ☒ 1
 RF POWER LEVEL: 0.5

AUTO
 (250)
 (500)
 (2)
 (0.5)

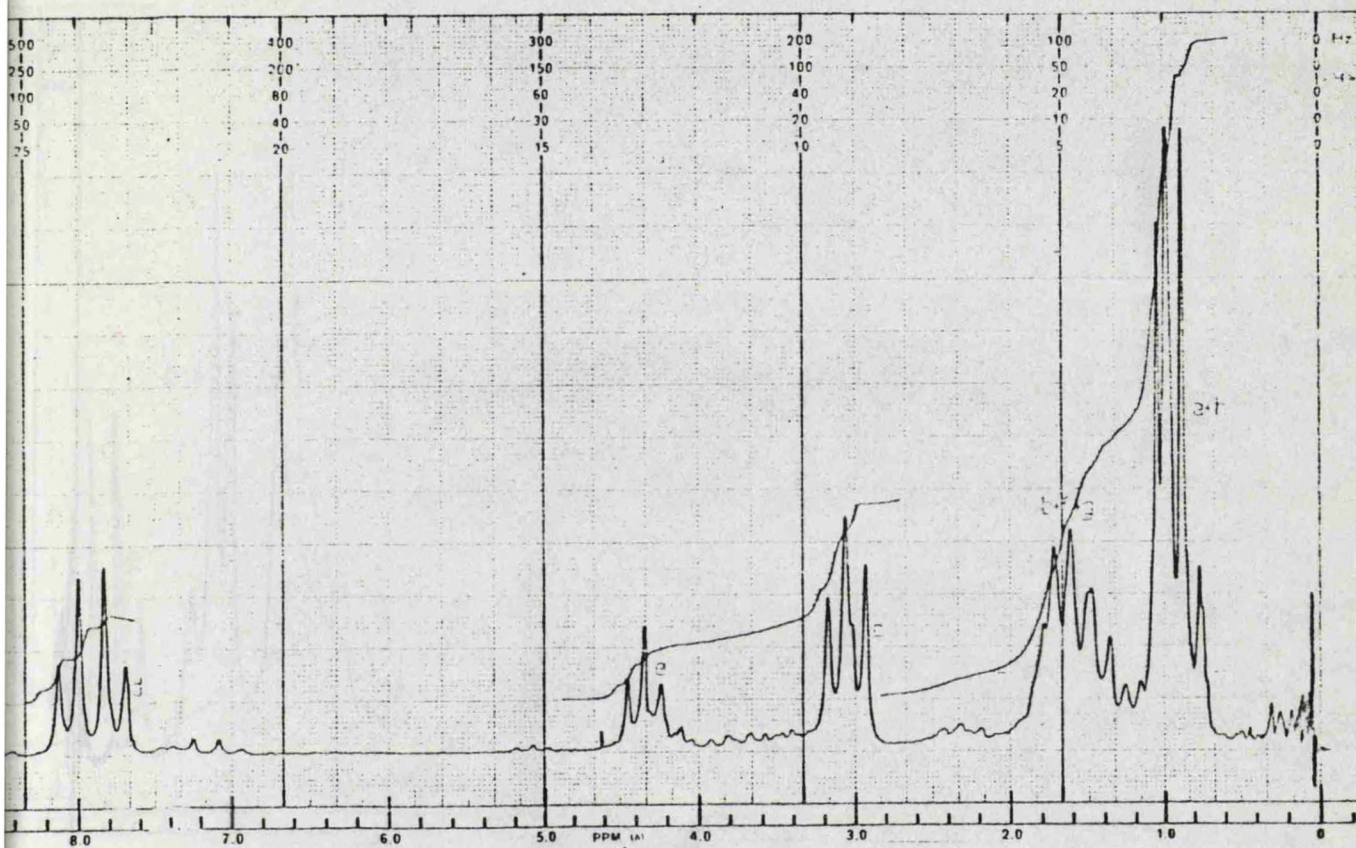
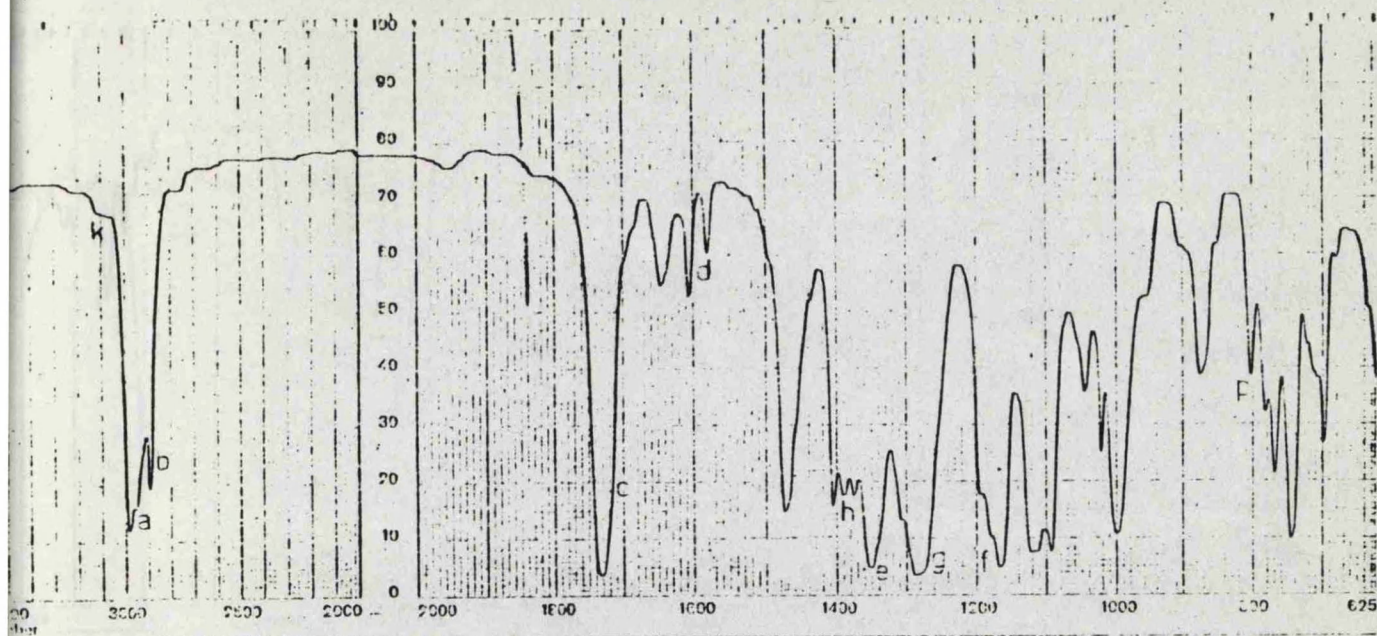
SAMPLE: 1-9
 SOLVENT



DATE: 12-12-77

OPERATOR:

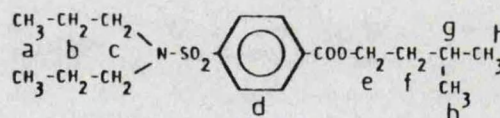
SPECTRUM NO



EEP OFFSET(Hz): 0
 ECTRUM AMPLITUDE: 1.0 x 10
 EGRAL AMPLITUDE: 4
 INNING RATE(RPS): 2

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC): 1.00
 SWEEP WIDTH(Hz): 10000
 FILTER: 1 2 3 4 5 6 7 8
 RF POWER LEVEL: 10

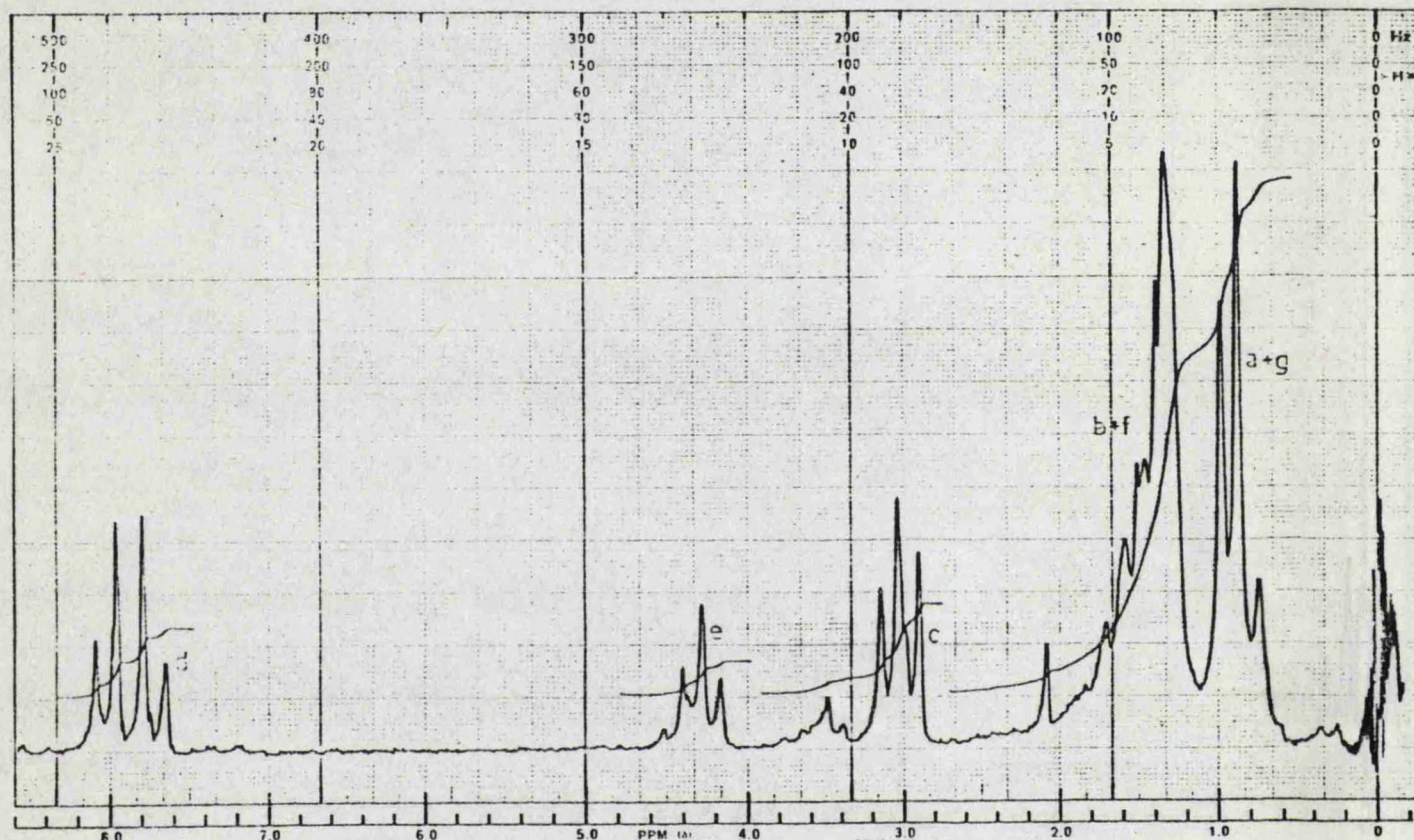
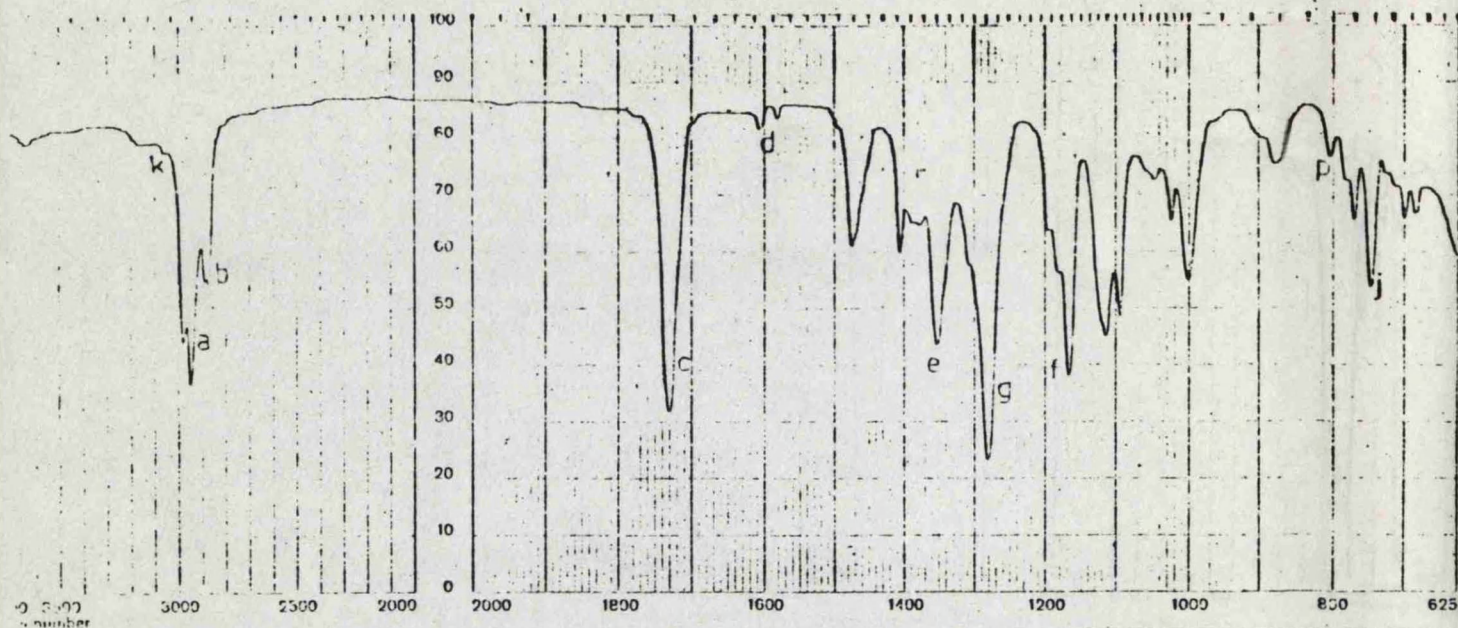
AUTO X
 (250)
 (500)
 (2)
 (05)
 SAMPLE: I-10
 SOLVENT



DATE: 4-8-77

OPERATOR:

SPECTRUM NO.

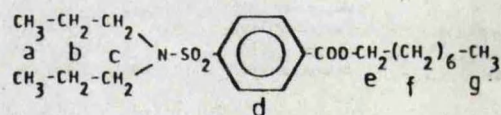


SWEEP OFFSET(Hz) 3
SPECTRUM AMPLITUDE 1000
INTEGRAL AMPLITUDE 3
SPINNING RATE(RPS) 62

MANUAL
SWEEP TIME(SEC) X
SWEEP WIDTH(Hz) 1000
FILTER 1000
RF POWER LEVEL 200

AUTO
(250)
(500)
(2)
(05)

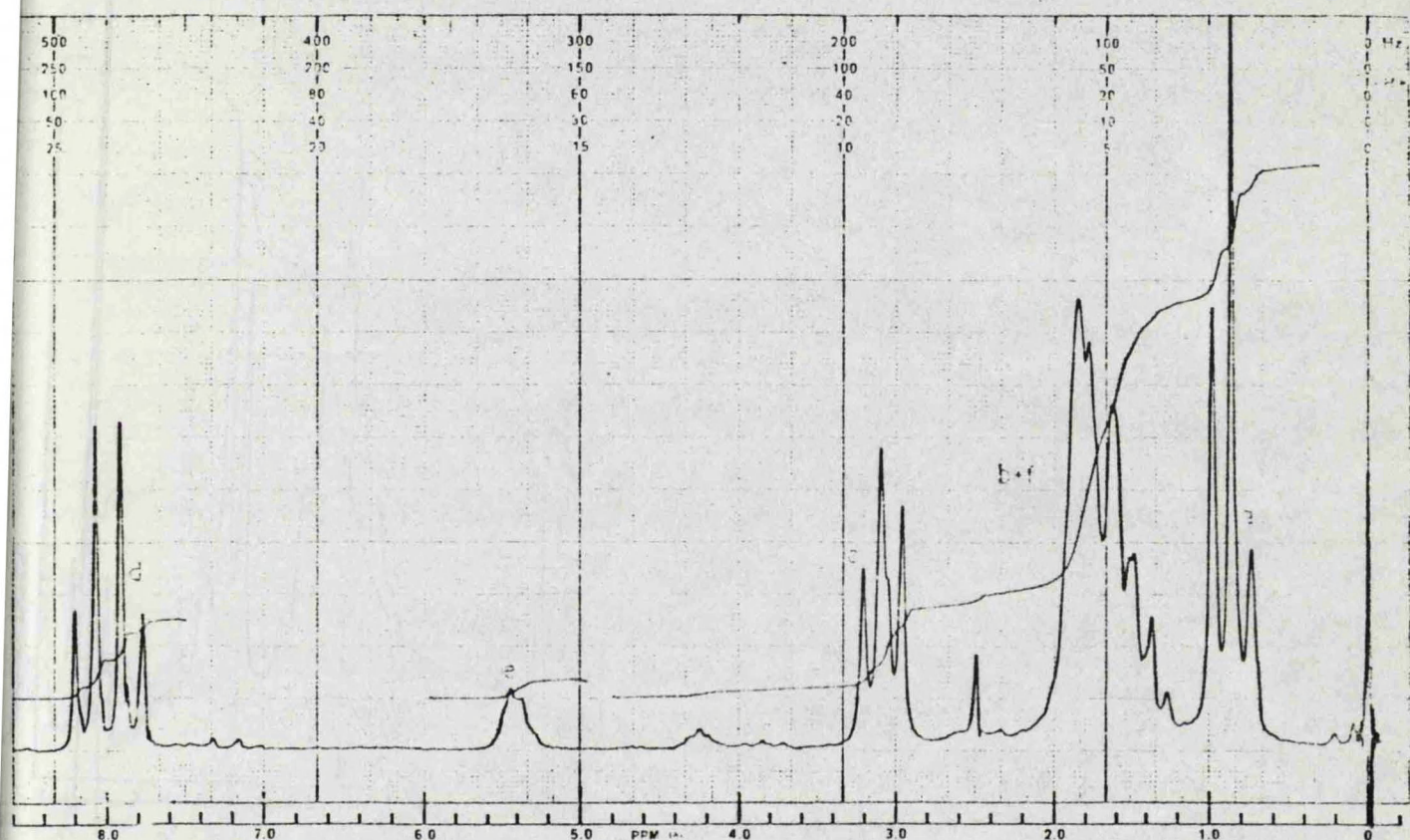
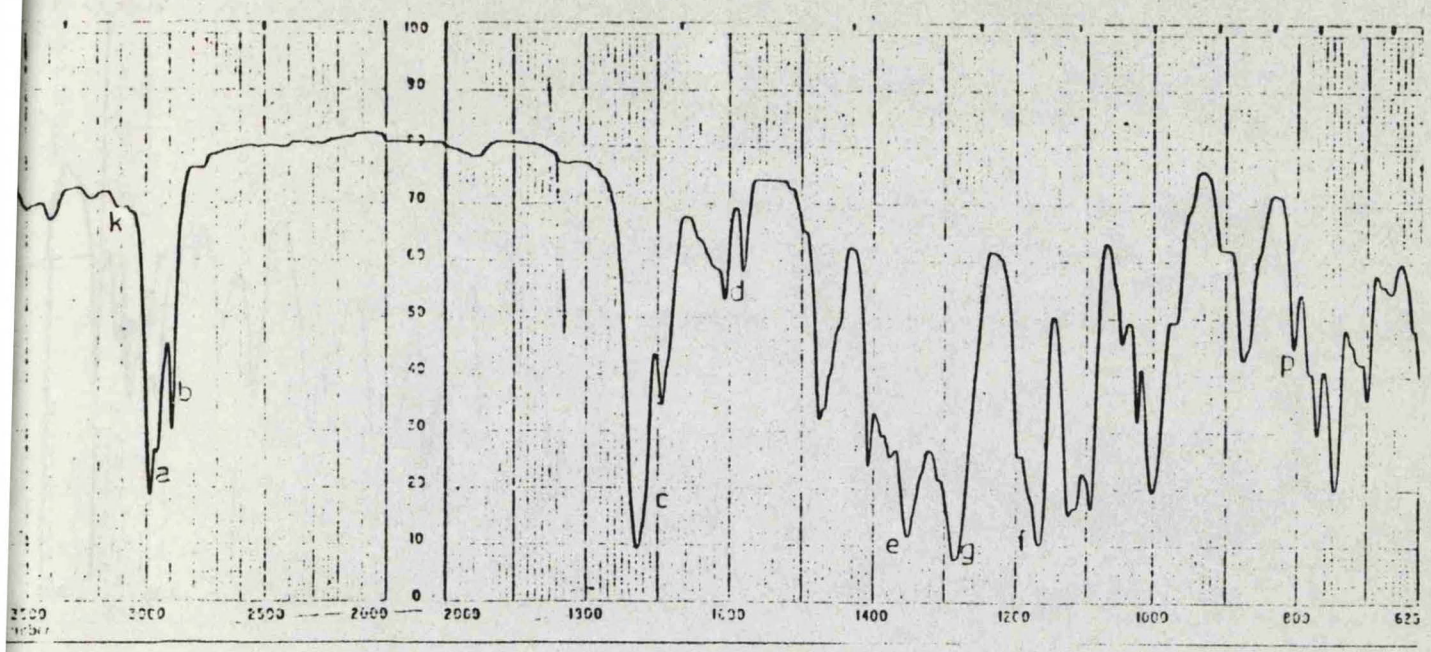
SAMPLE:
I-11
SOLVENT



DATE: 10-12-79

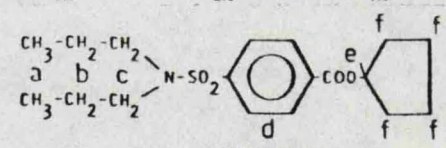
OPERATOR:

SPECTRUM NO.



SWEEP OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 100.0
 INTEGRAL AMPLITUDE: 40
 SPINNING RATE(RPS): 40
 MANUAL
 SWEEP TIME(SEC): 1.5
 SWEEP WIDTH(Hz): 2500
 FILTER: 1000
 RF POWER LEVEL:

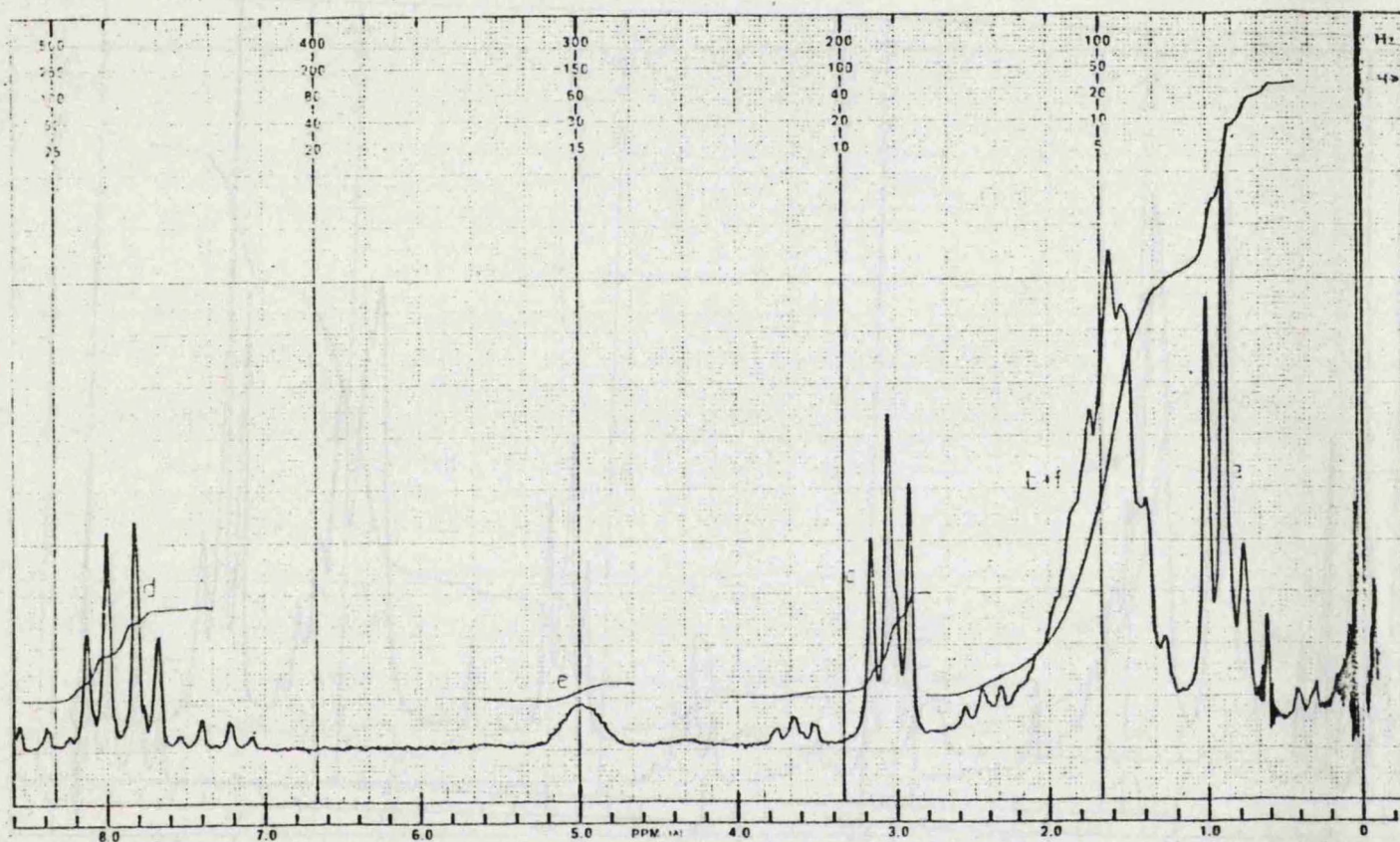
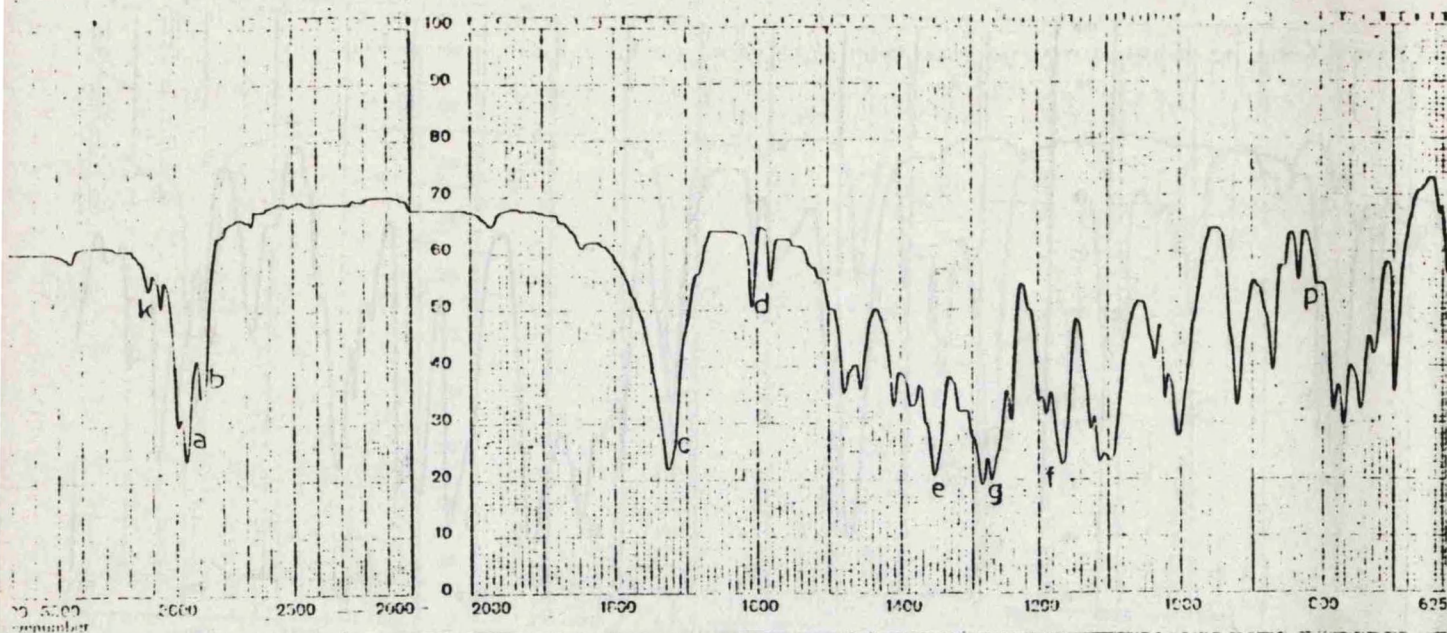
AUTO (250)
 (500)
 (2)
 (05)
 SAMPLE: I-12
 SOLVENT:



DATE: 13-XII-77

OPERATOR:

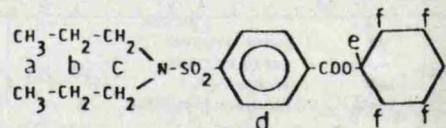
SPECTRUM NO.



SWEEP OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 20 x 10
 INTEGRAL AMPLITUDE: 2
 SPINNING RATE(RPS): 40

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC): 0.20
 SWEEP WIDTH(Hz): 10000
 FILTER: 1000
 RF POWER LEVEL: 100

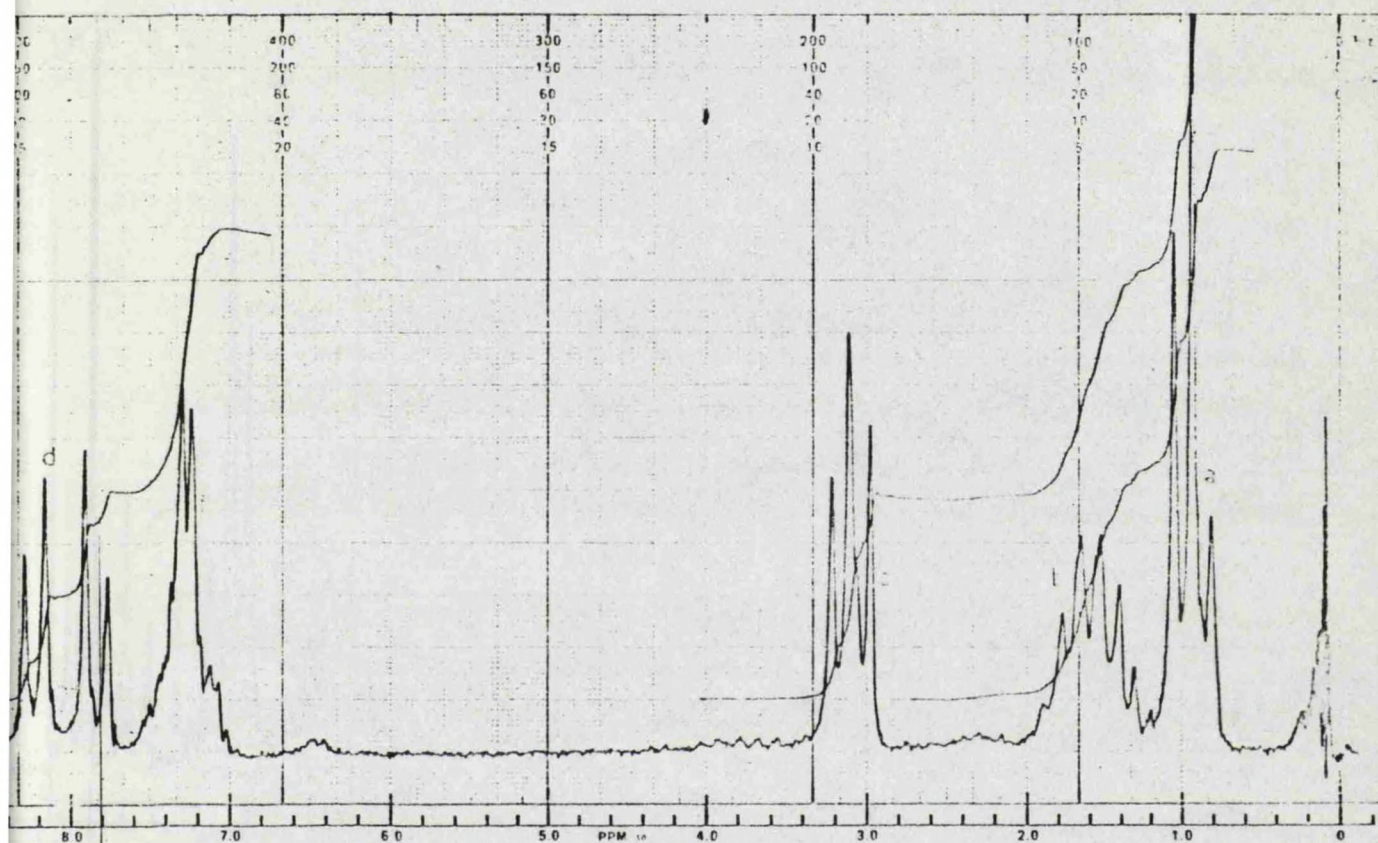
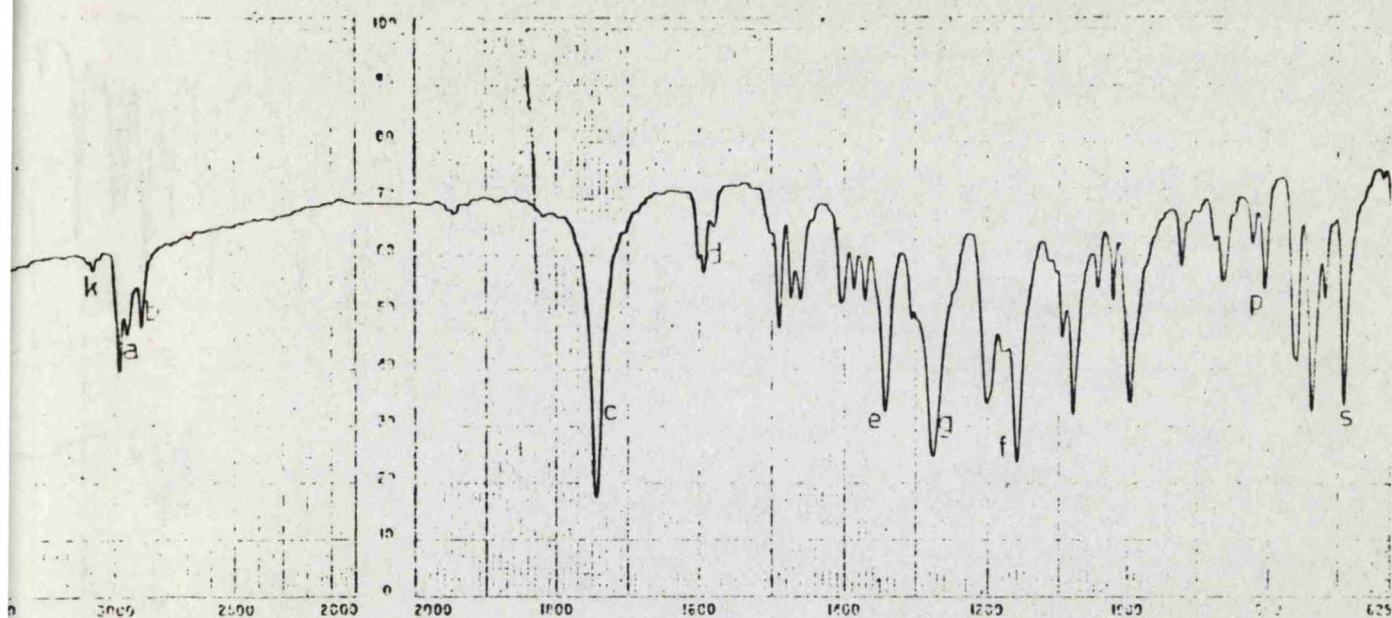
AUTO ☒ SAMPLE:
 (250) I-13
 (500)
 (2)
 (05) SOLVENT:



DATE: 10-X-72

OPERATOR: _____

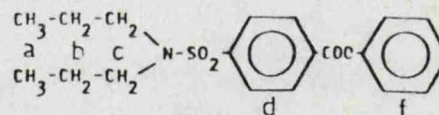
SPECTRUM NO. _____



PHASE OFFSET(Hz) 0
SPECTRUM AMPLITUDE 2
GAIN AMPLITUDE 5.0
SCANNING RATE(PPS) 5.0

MANUAL ☒
SWEEP TIME(SEC) 1.0
SWEEP WIDTH(Hz) 1000
FILTER 1000
RF POWER LEVEL 0.25

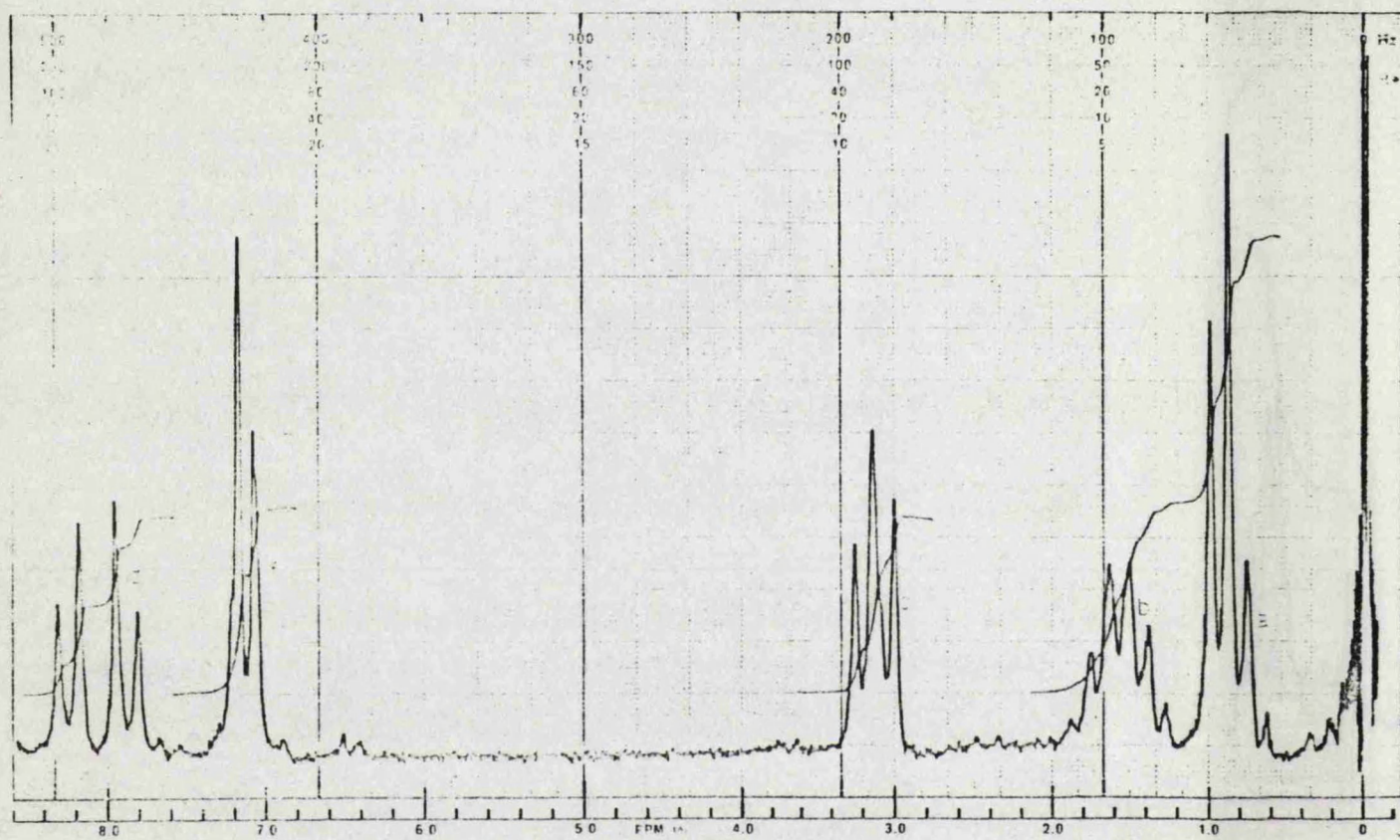
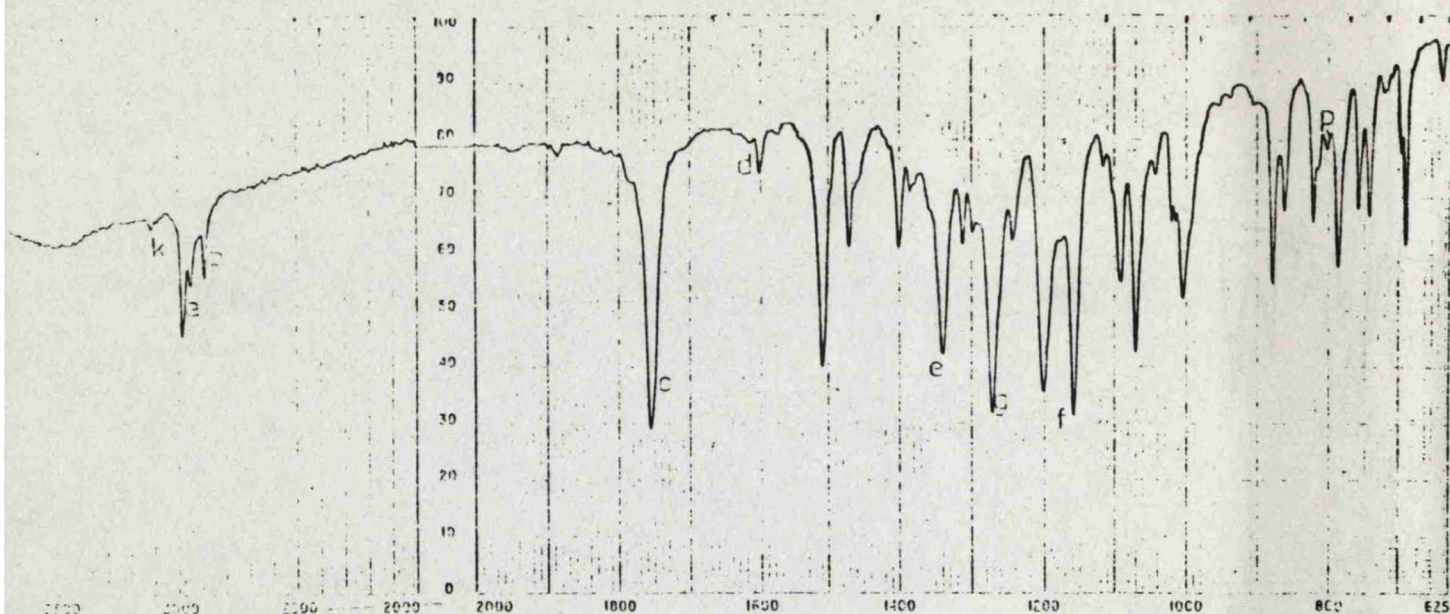
AUTO ☐
(250)
(500)
(1)
(2)
(05)
SAMPLE 11-1
SOLVENT



DATE: 5-1-68

OPERATOR: _____

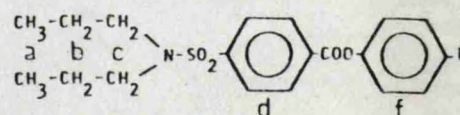
SPECTRUM NO _____



SWEEP OFFSET(Hz):
SPECTRUM AMPLITUDE
INTEGRAL AMPLITUDE
SPINNING RATE(RPS):

MANUAL
SWEEP TIME(SEC):
SWEEP WIDTH(Hz):
FILTER
RF POWER LEVEL:

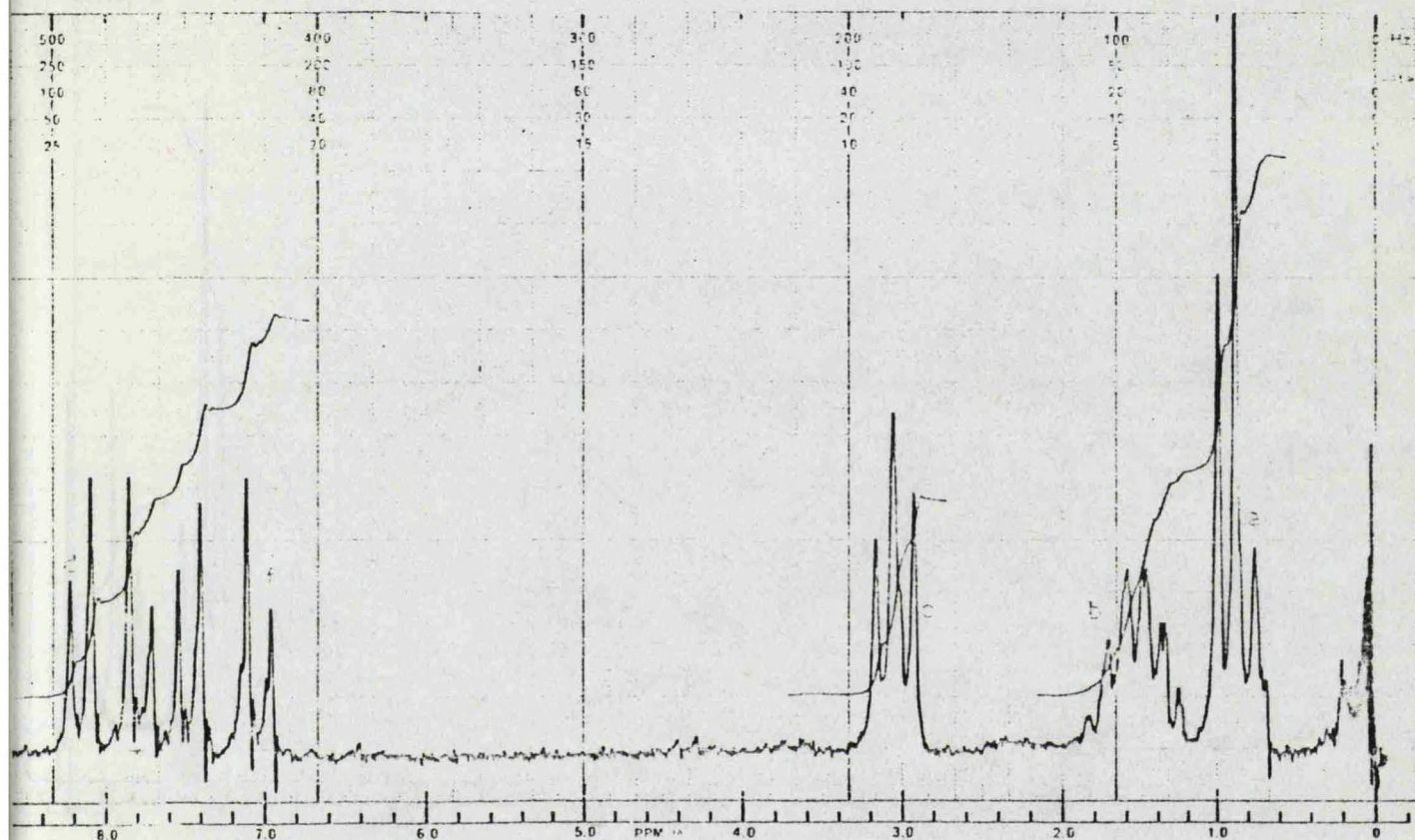
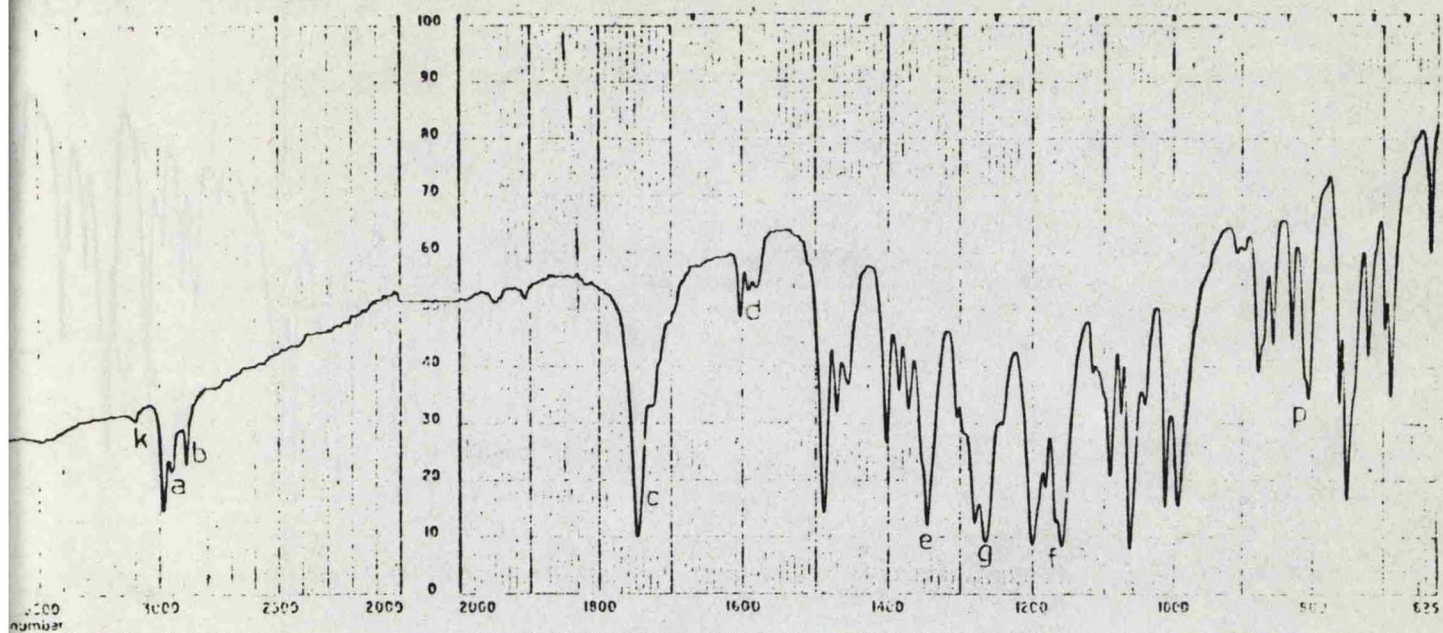
AUTO
(250)
(500)
(2)
(05)
SAMPLE:
11-2
SOLVENT



DATE: 30-10-72

OPERATOR:

SPECTRUM NO.

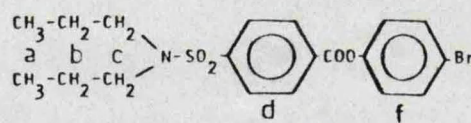


SWEEP OFFSET(MHz) 0
 SPECTRUM AMPLITUDE 200
 INTEGRAL AMPLITUDE 100
 SPINNING RATE(RPS) 100

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC) 10
 SWEEP WIDTH(MHz) 10
 FILTER 1000
 RF POWER LEVEL 10

AUTO
 (250)
 (500)
 (2)
 (05)

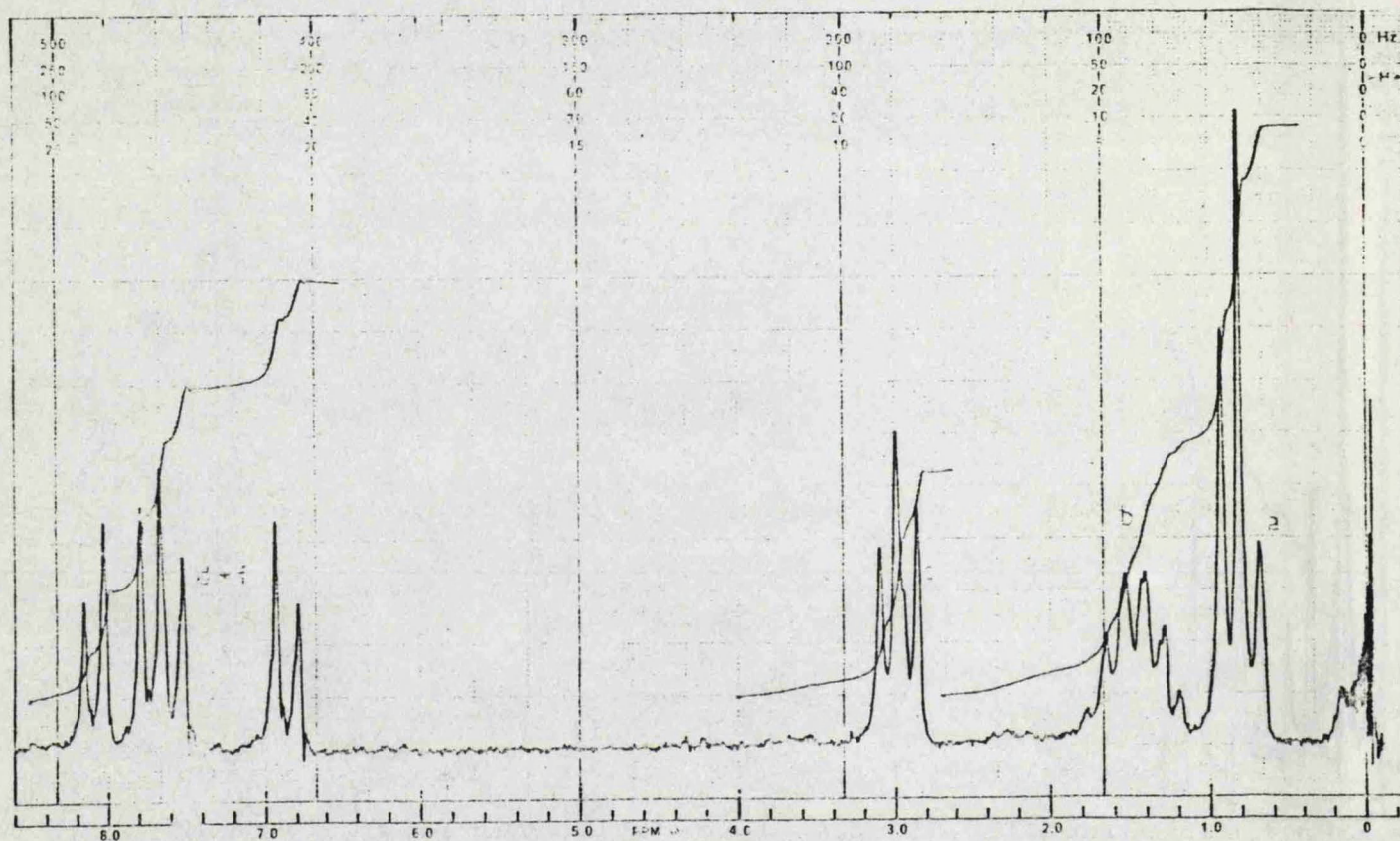
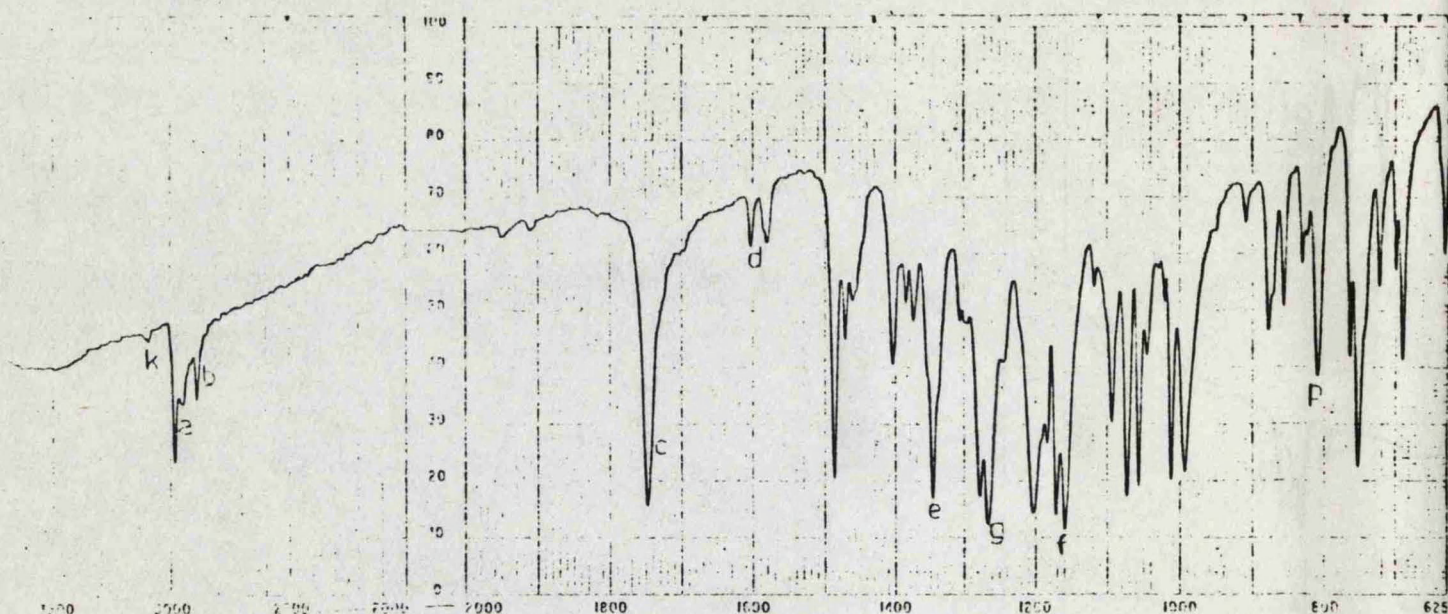
SAMPLE
11-3
 SOLVENT



DATE: 6-8-77

OPERATOR: _____

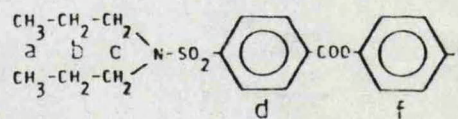
SPECTRUM NO. _____



SWEEP OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 100
 INTEGRAL AMPLITUDE: 5
 SPINNING RATE(RPS): 0.5

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC): 10
 SWEEP WIDTH(Hz): 10
 FILTER: X
 RF POWER LEVEL: 100

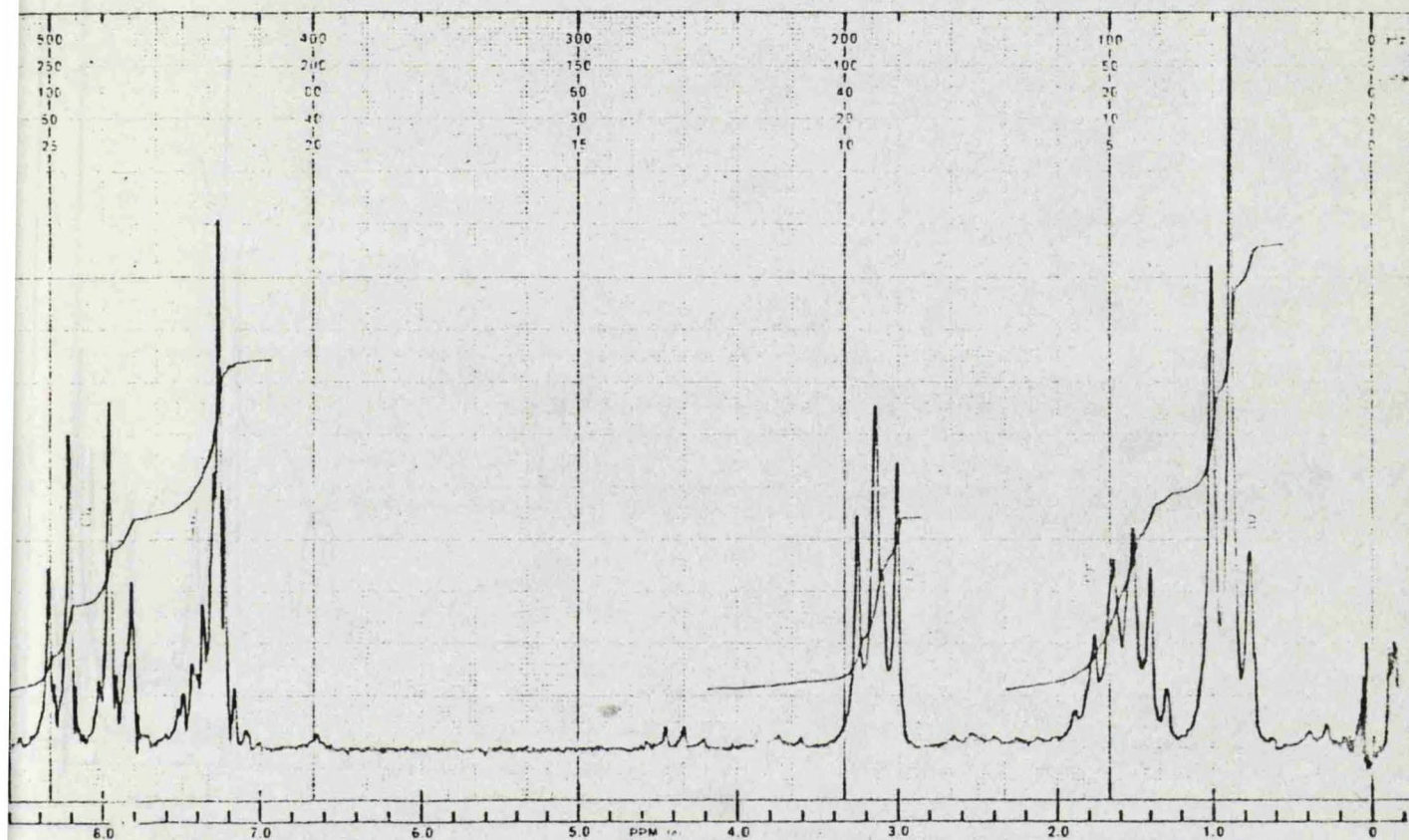
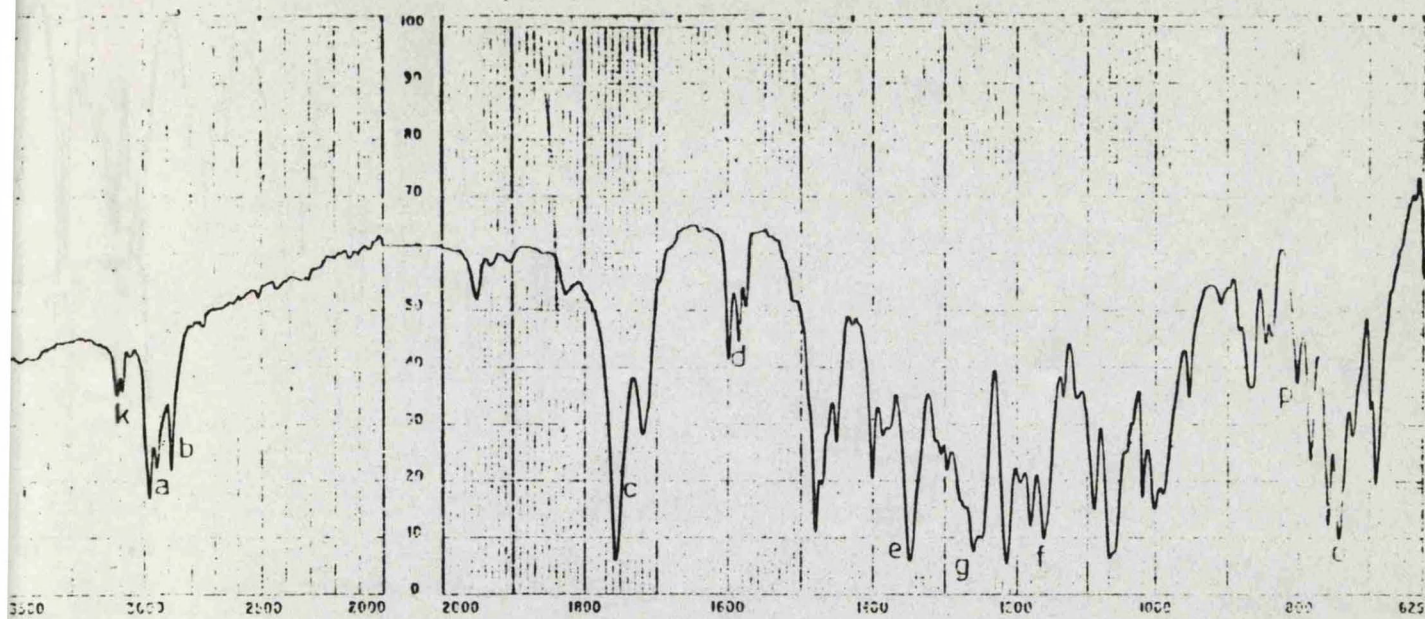
AUTO
 (250)
 (500)
 (2)
 (05)
 SAMPLE: II-4
 SOLVENT:



DATE: 6-V

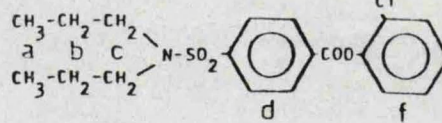
OPERATOR:

SPECTRUM NO.



SWEEP OFFSET(Hz) 0
 SPECTRUM AMPLITUDE 4
 INTEGRAL AMPLITUDE 4
 SPINNING RATE(RPS) 4
 MANUAL
 SWEEP TIME(SEC) 12
 SWEEP WIDTH(Hz) 12
 FILTER 12
 RF POWER LEVEL 005

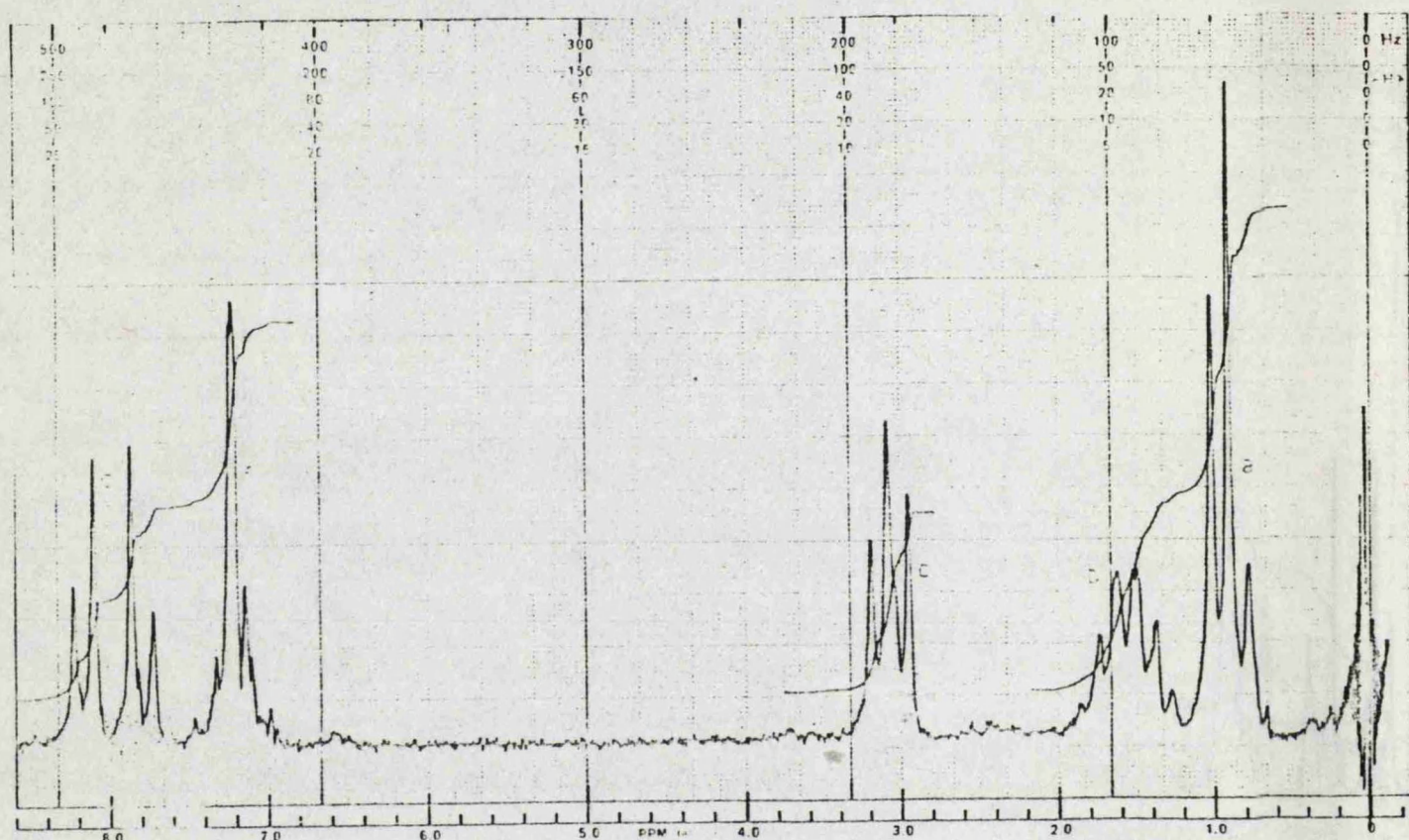
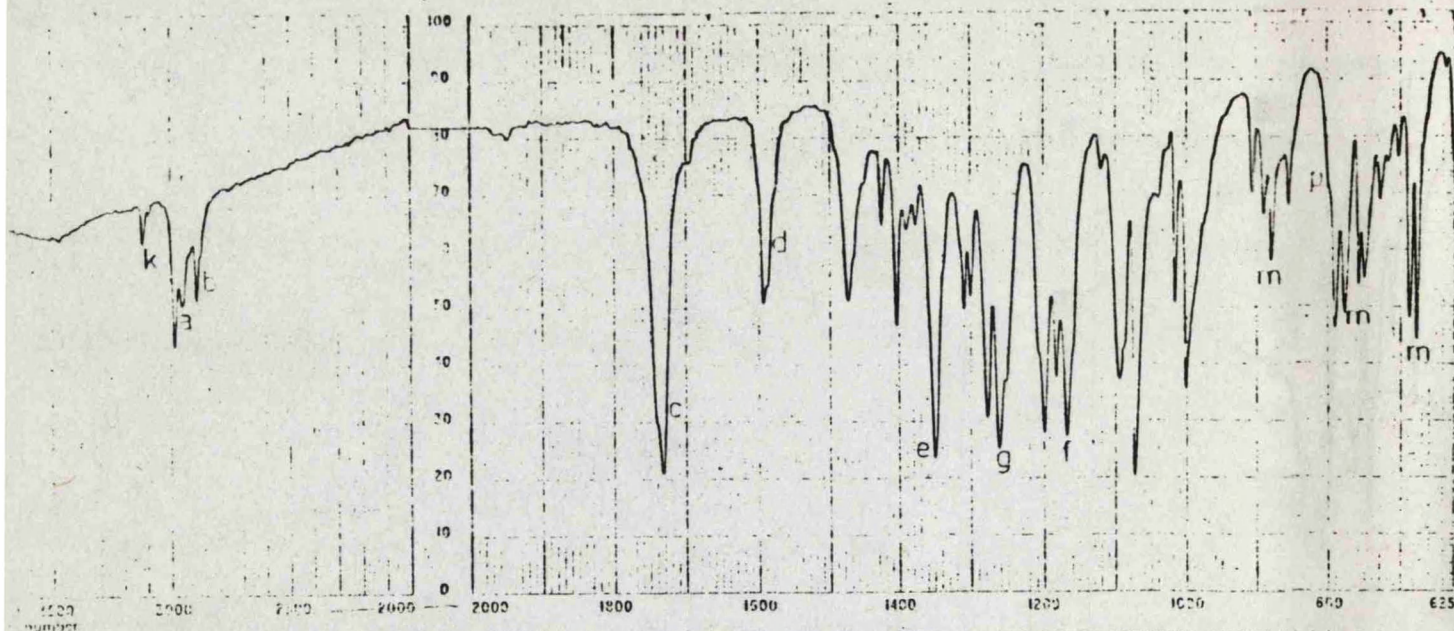
AUTO
 (1250)
 (500)
 (2)
 (0.05)
 SAMPLE 11-5
 SOLVENT



DATE: 8-18-79

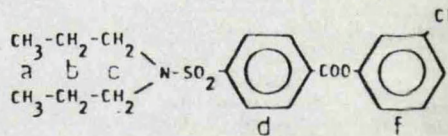
OPERATOR:

SPECTRUM NO.



SWEEP OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 2
 INTEGRAL AMPLITUDE: 5
 SPINNING RATE(RPS): 40
 SWEEP TIME(SEC): ☒ MANUAL
 SWEEP WIDTH(Hz): ☒ AUTO
 FILTER: ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
 RF POWER LEVEL: 0.25

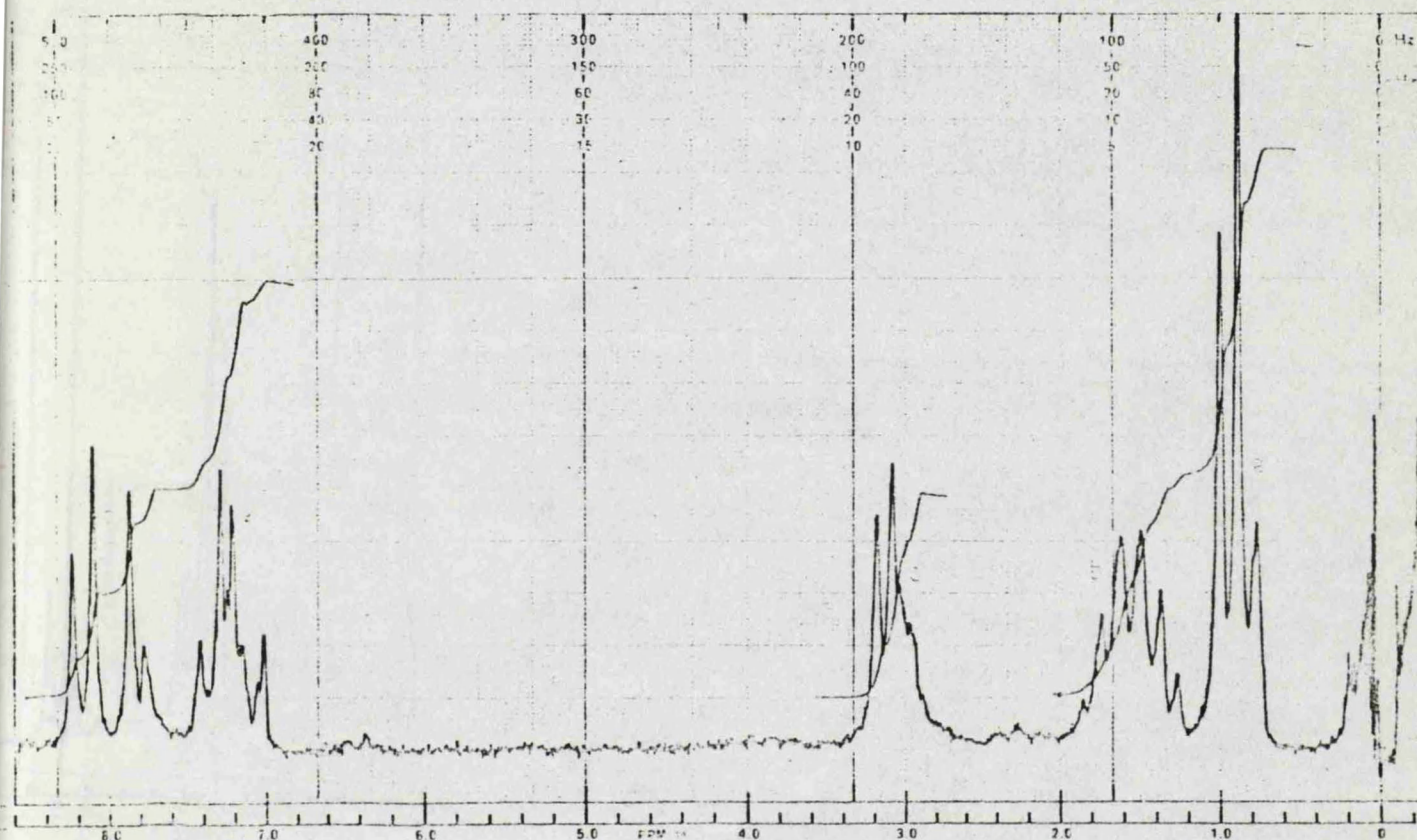
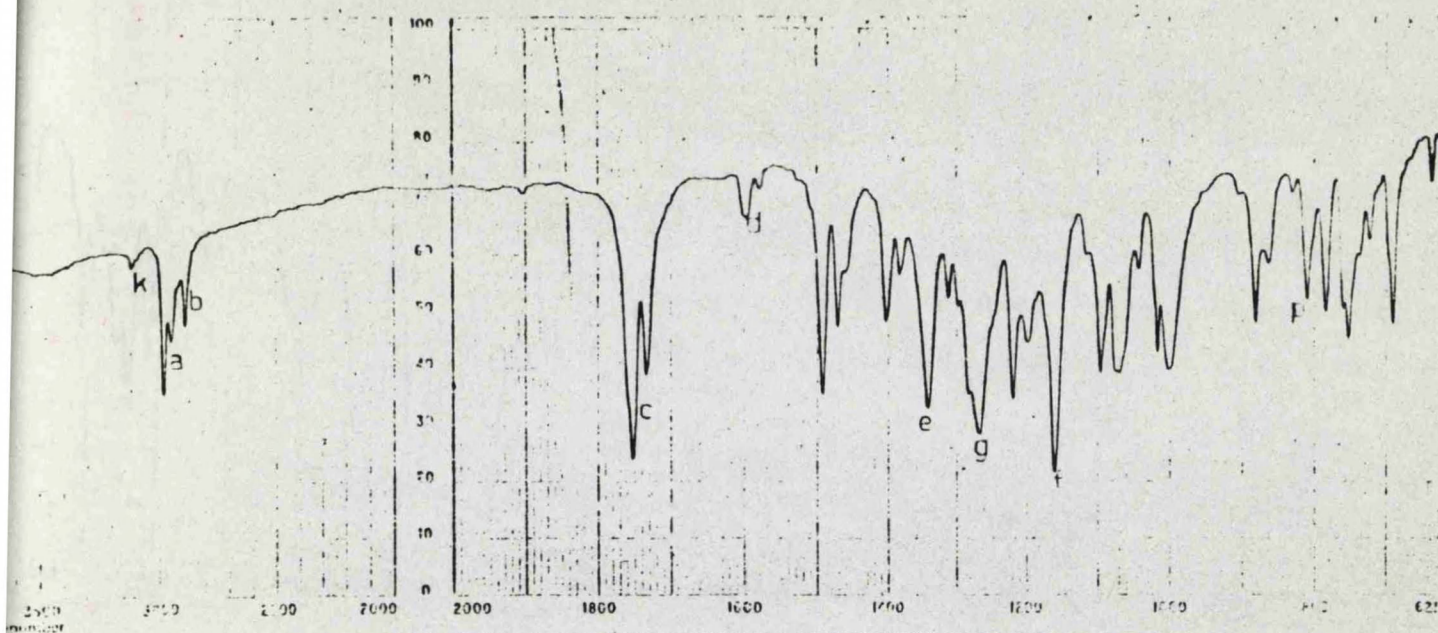
AUTO (250)
 SAMPLE 11-6
 (500)
 (2)
 SOLVENT:



DATE: 11-18-77

OPERATOR:

SPECTRUM NO.



SWEEP OFFSET(MHz)

SPECTRUM AMPLITU

INTEGRAL AMPLITUDE

SPINNING RATES (FPS)

SWEEP TIME (SEC)

SWEEP WIDTH(H₂)

FILTER

RF POWER LEVEL: ...

AUTO

(250)

(503)

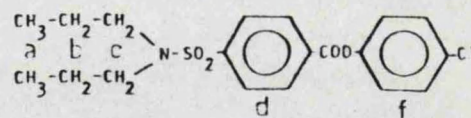
(2)

(05)

SAMPLE

11-7

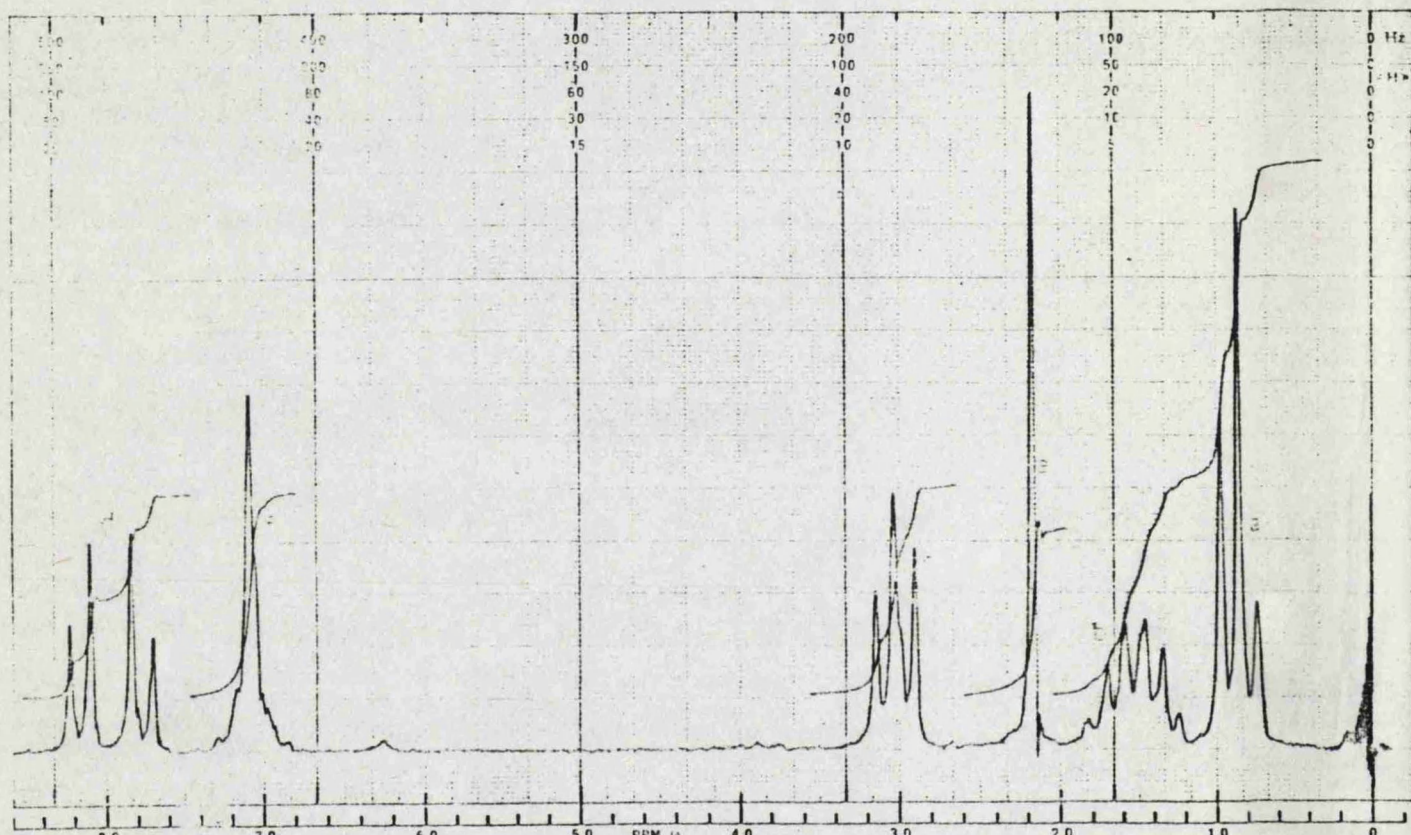
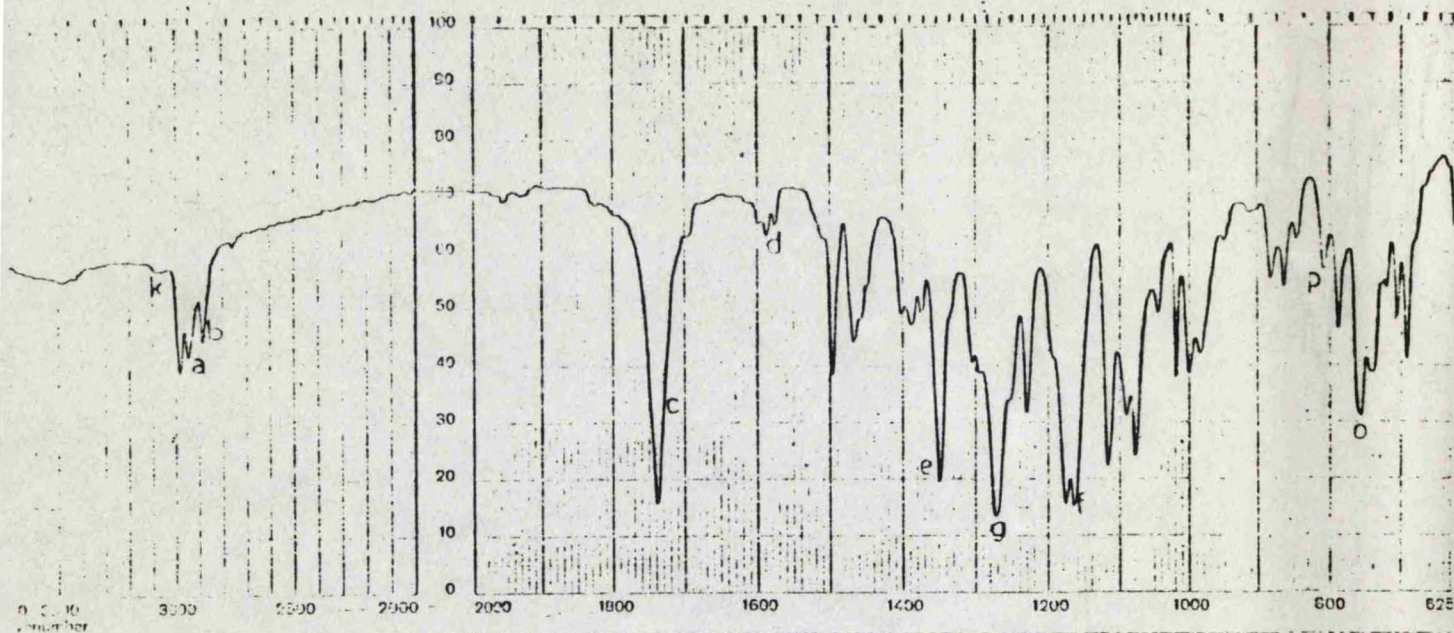
SOLVENT:



DATE: 32-111-77

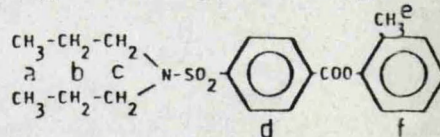
OPERATOR:

SPECTRUM NO.



MANUAL
 SWEEP OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 2
 INTEGRAL AMPLITUDE: 1
 SPINNING RATE(RPS): 1
 SWEEP TIME(SEC): 1.00
 SWEEP WIDTH(Hz): 10000
 FILTER: 10000
 RF POWER LEVEL: 100

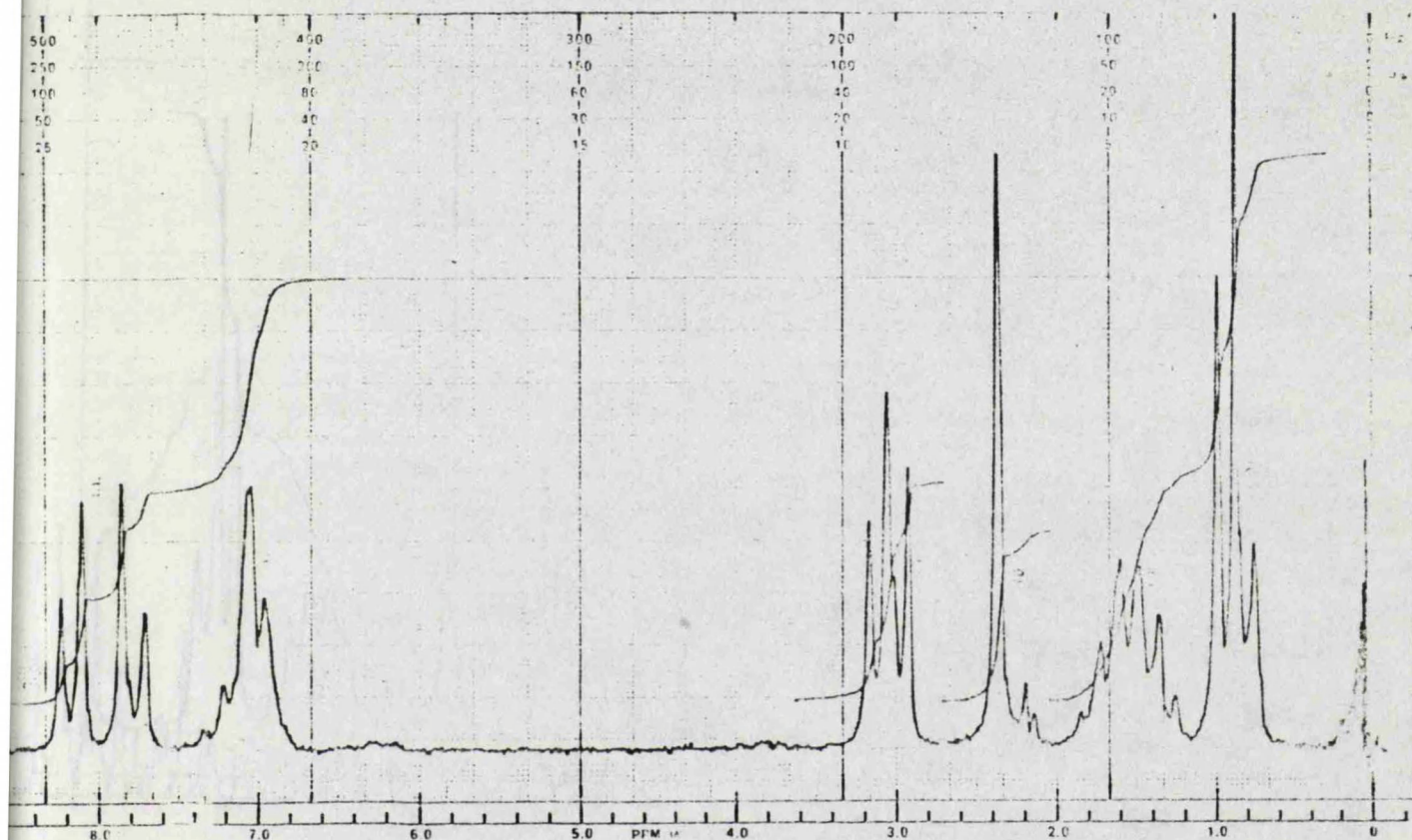
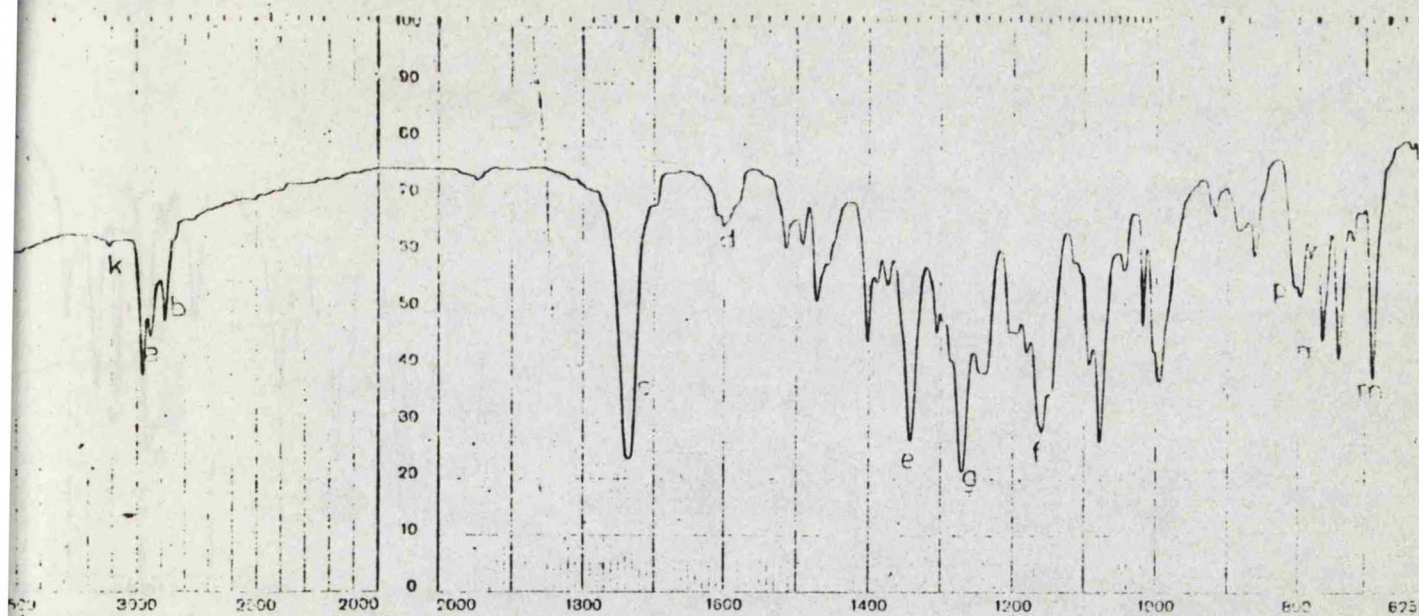
AUTO
 (250)
 (500)
 (2)
 (0.05)
 SAMPLE
 11-8
 SOLVENT:



DATE: 11-6-78

OPERATOR: _____

SPECTRUM NO. _____

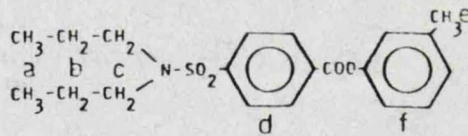


SWEEP OFFSET(Hz) 0
 SPECTRUM AMPLITUDE 2
 INTEGRAL AMPLITUDE 1
 SPINNING RATE(RPS) 0

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC) 4.00
 SWEEP WIDTH(Hz) 1000
 FILTER 1
 RF POWER LEVEL 10

AUTO
 (250)
 (500)
 (2)
 (05)

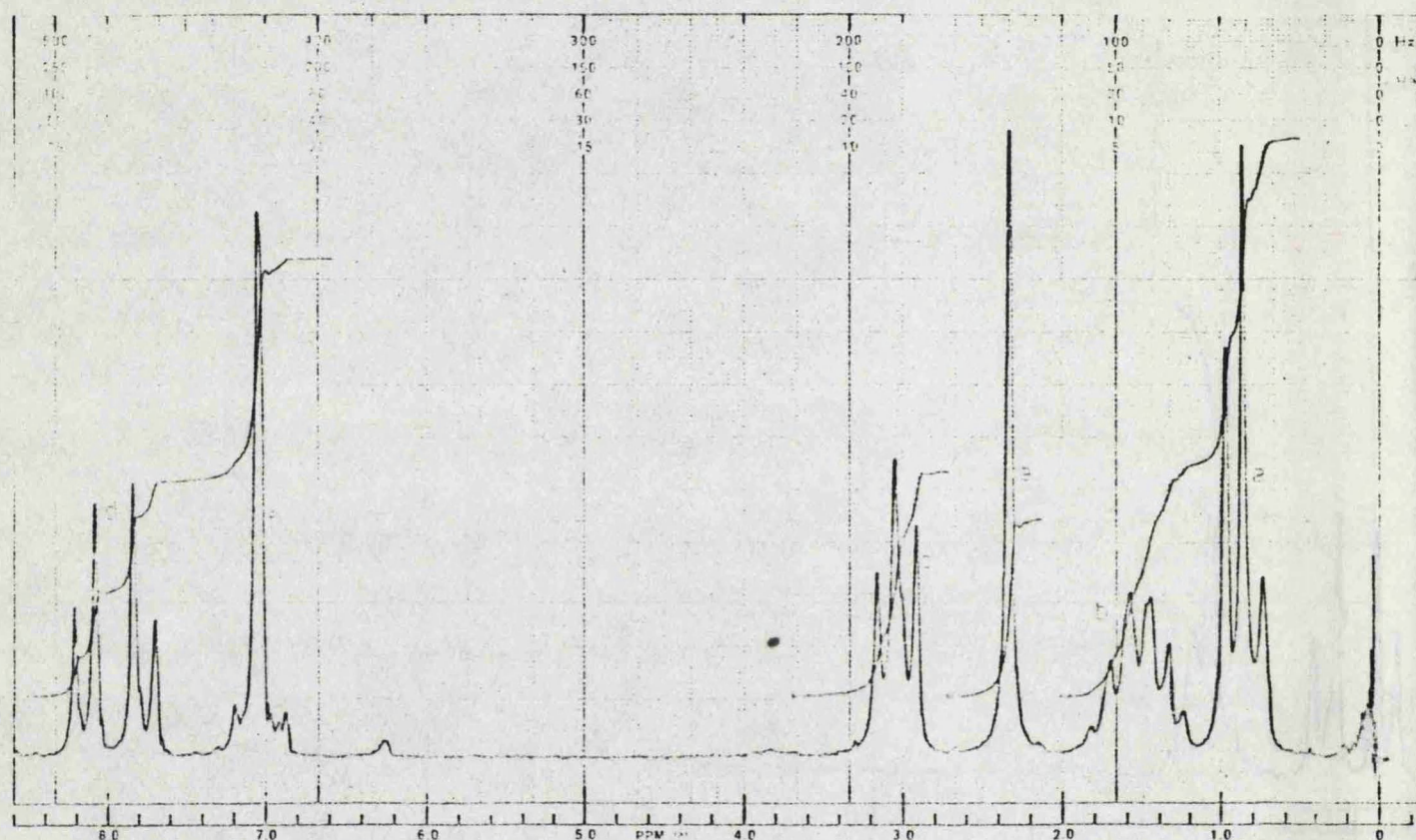
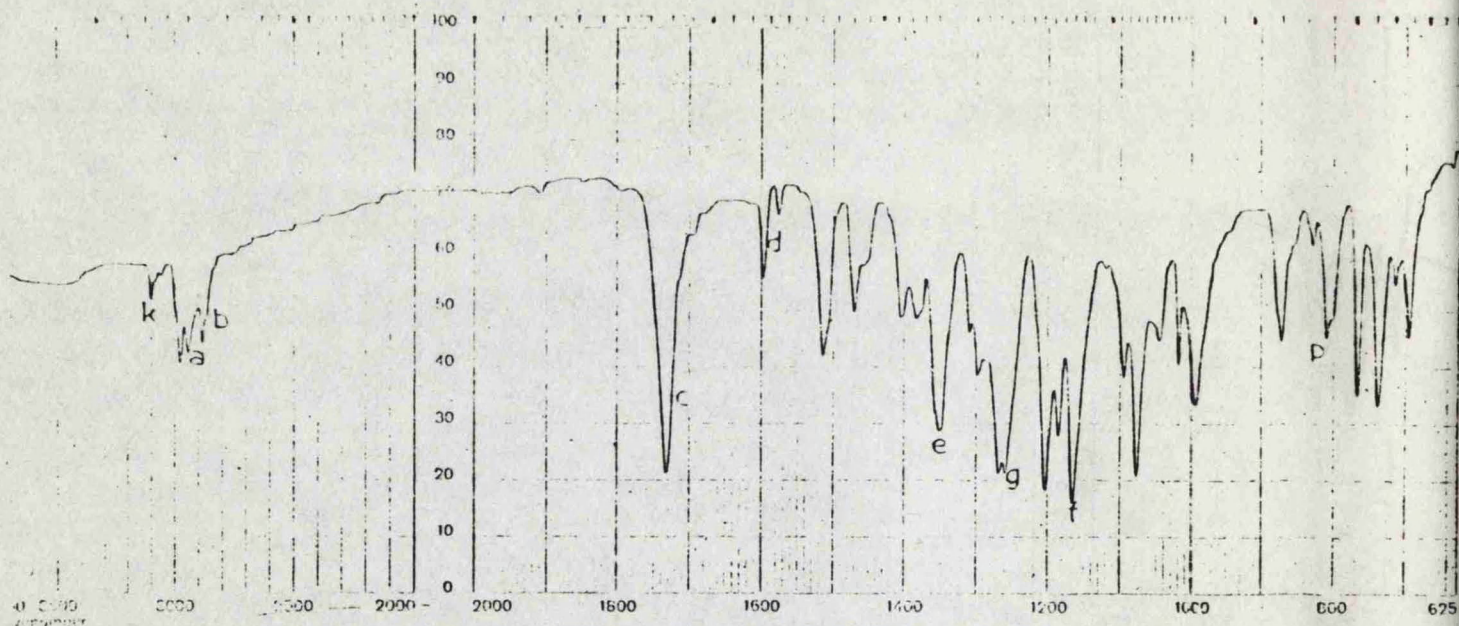
SAMPLE
II-9
 SOLVENT:



DATE 11-11-61

OPERATOR

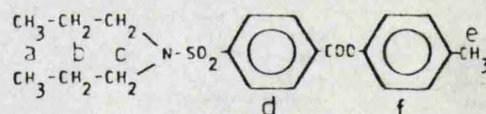
SPECTRUM NO



SWEEP OFFSET(Hz) _____
 SPECTRUM AMPLITUDE 2.0
 INTEGRAL AMPLITUDE 1.0
 SPINNING RATE(RPS) 1.0

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC) _____
 SWEEP WIDTH(Hz) _____
 FILTER _____
 RF POWER LEVEL _____

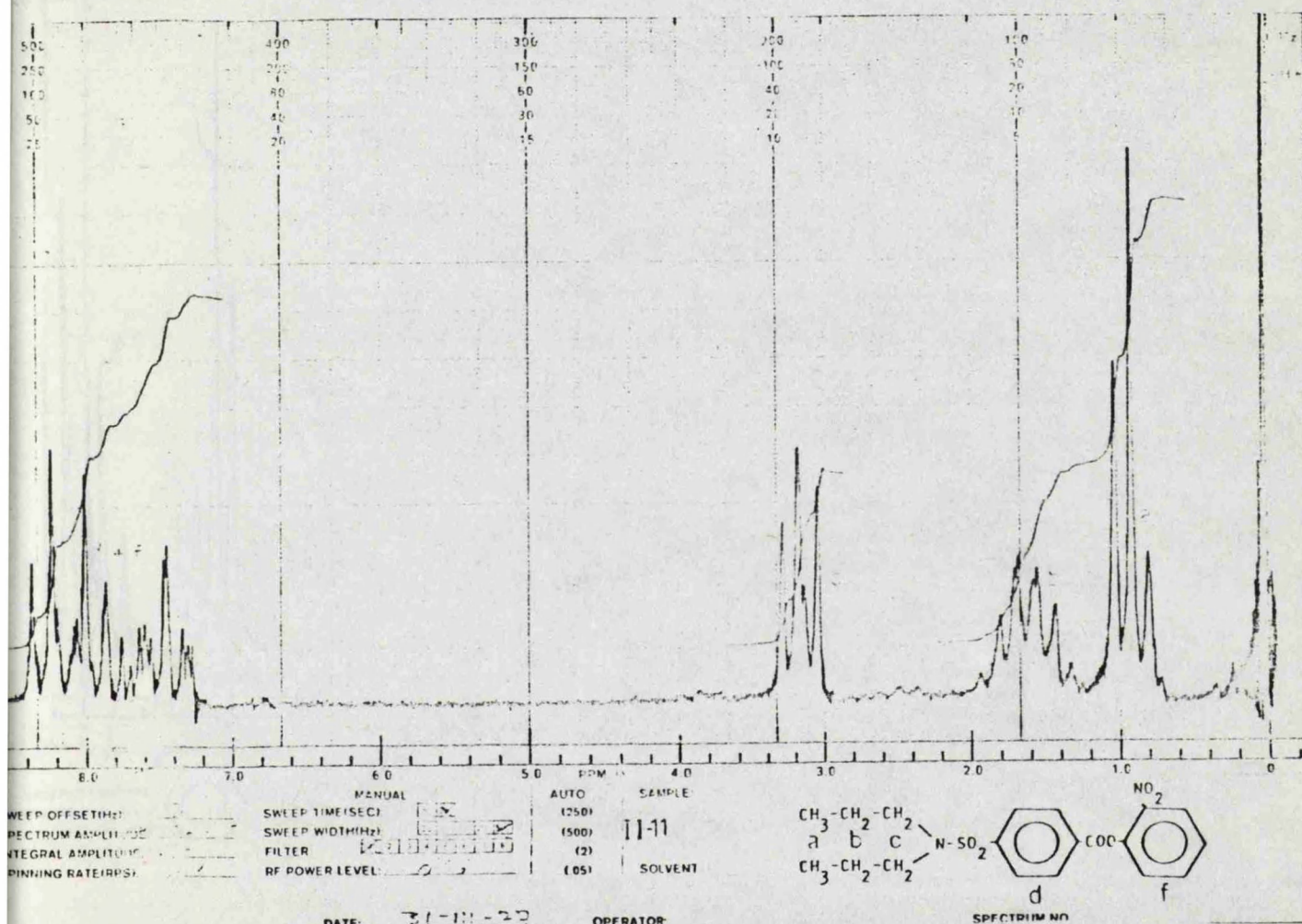
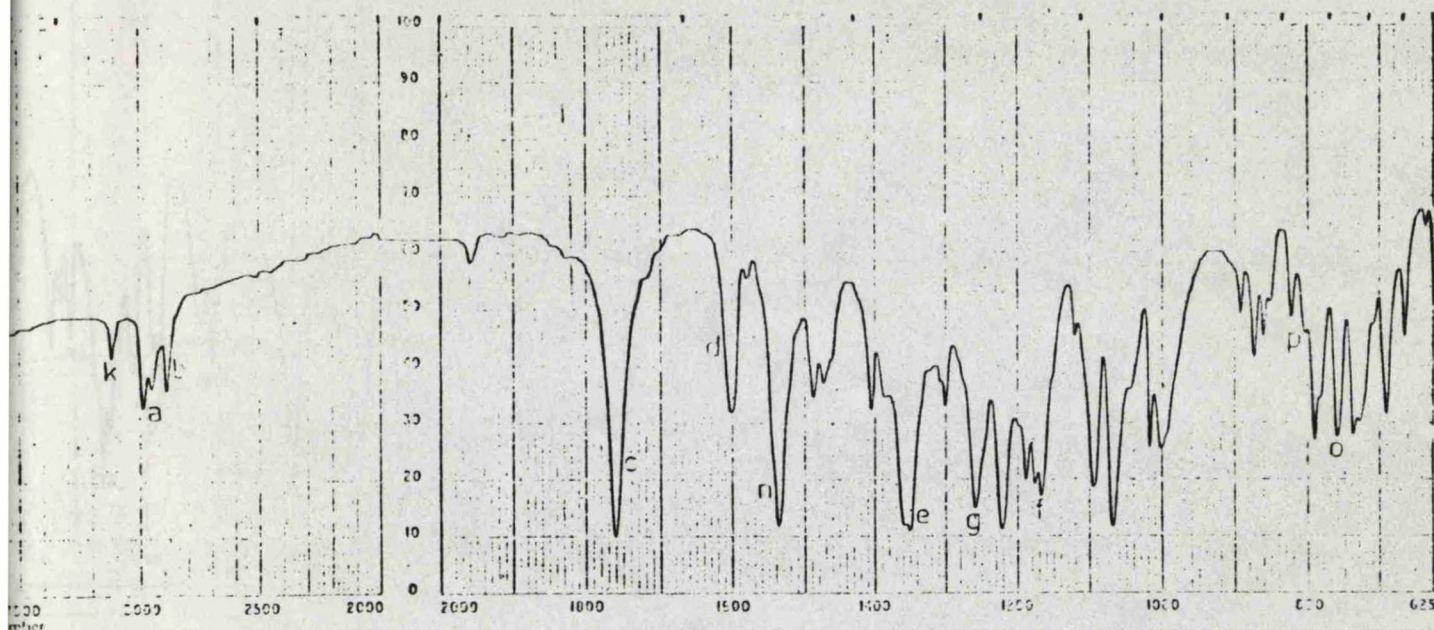
AUTO (250)
 SAMPLE 11-10
 (500)
 (2)
 (05) SOLVENT

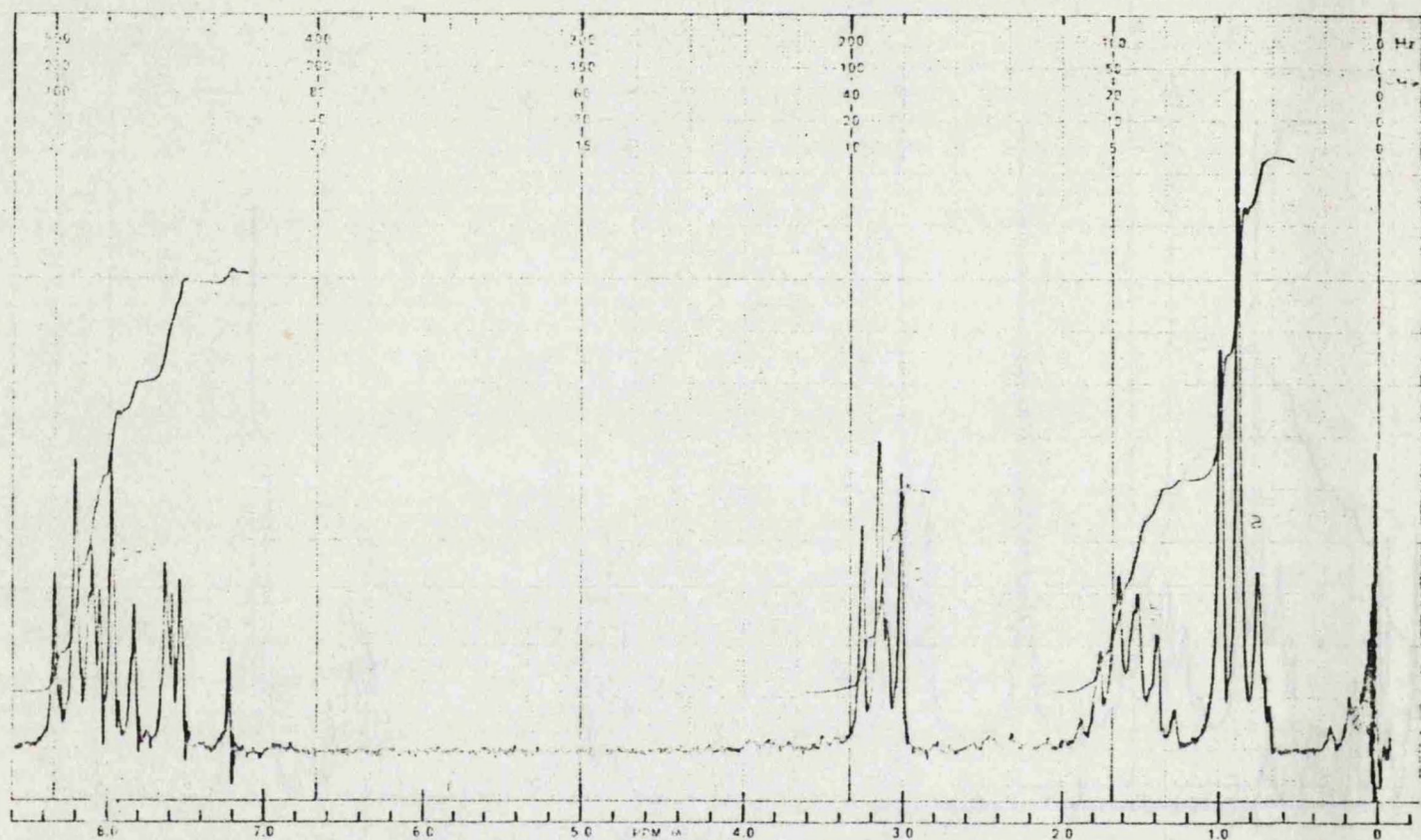
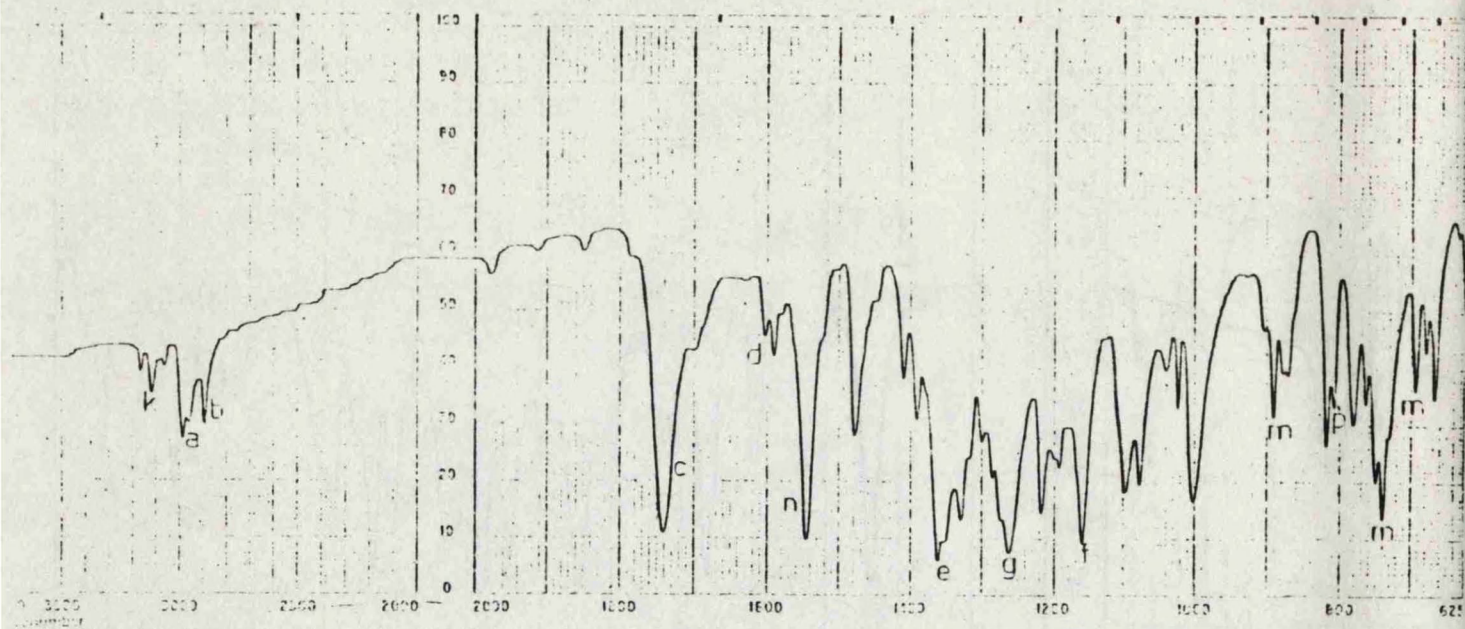


DATE: 13-V-77

OPERATOR: _____

SPECTRUM NO. _____

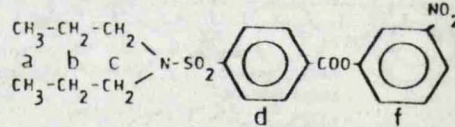




SWEEP OFF (Hz) 0
 SPECTRUM AMPLITUDE 100
 INTEGRAL SLOPE 0
 SPINNING RATE (PPS) 0

MANUAL
 SWEEP TIME (SEC) 10
 SWEEP WIDTH (Hz) 10
 FILTER 1
 RF POWER LEVEL 0.25

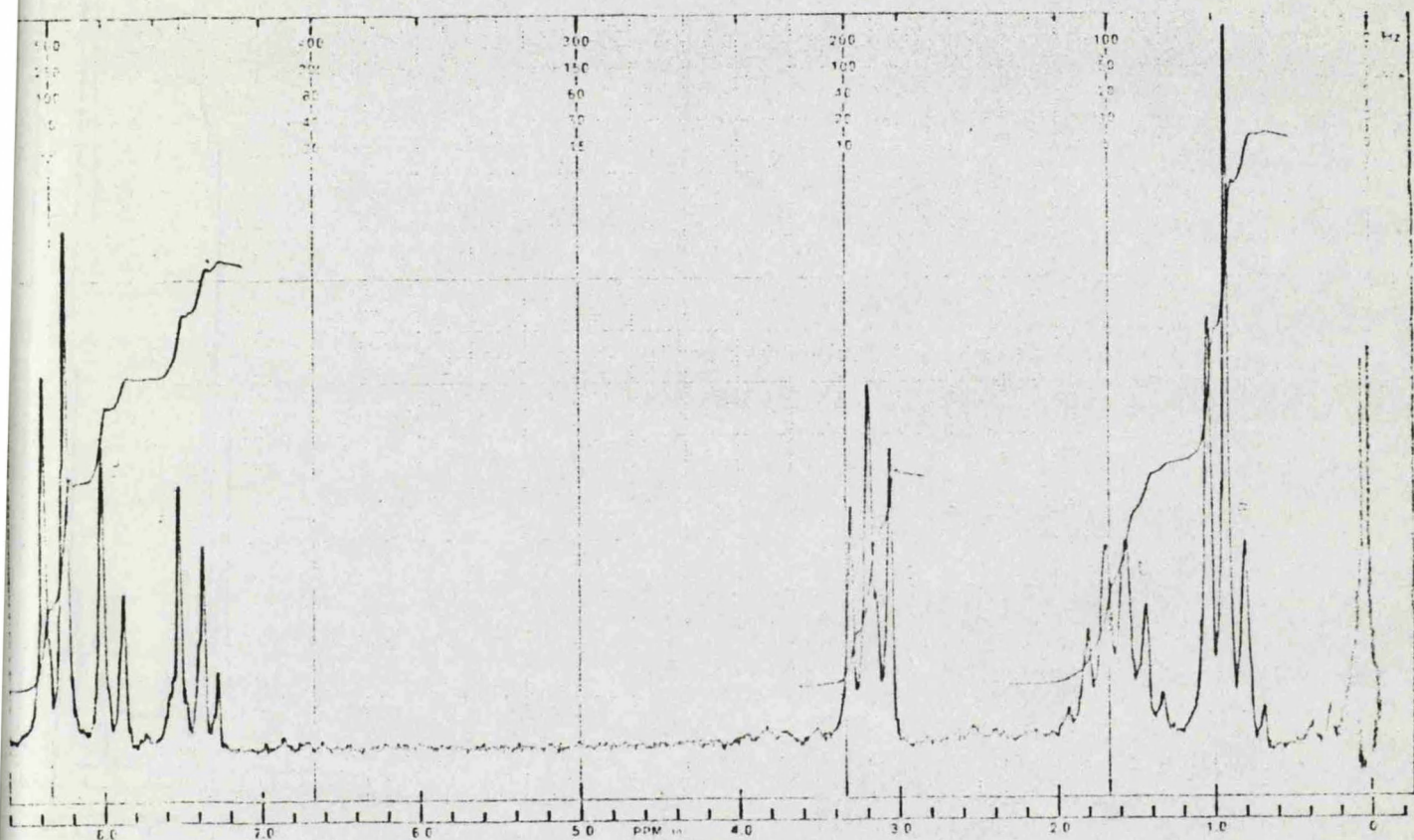
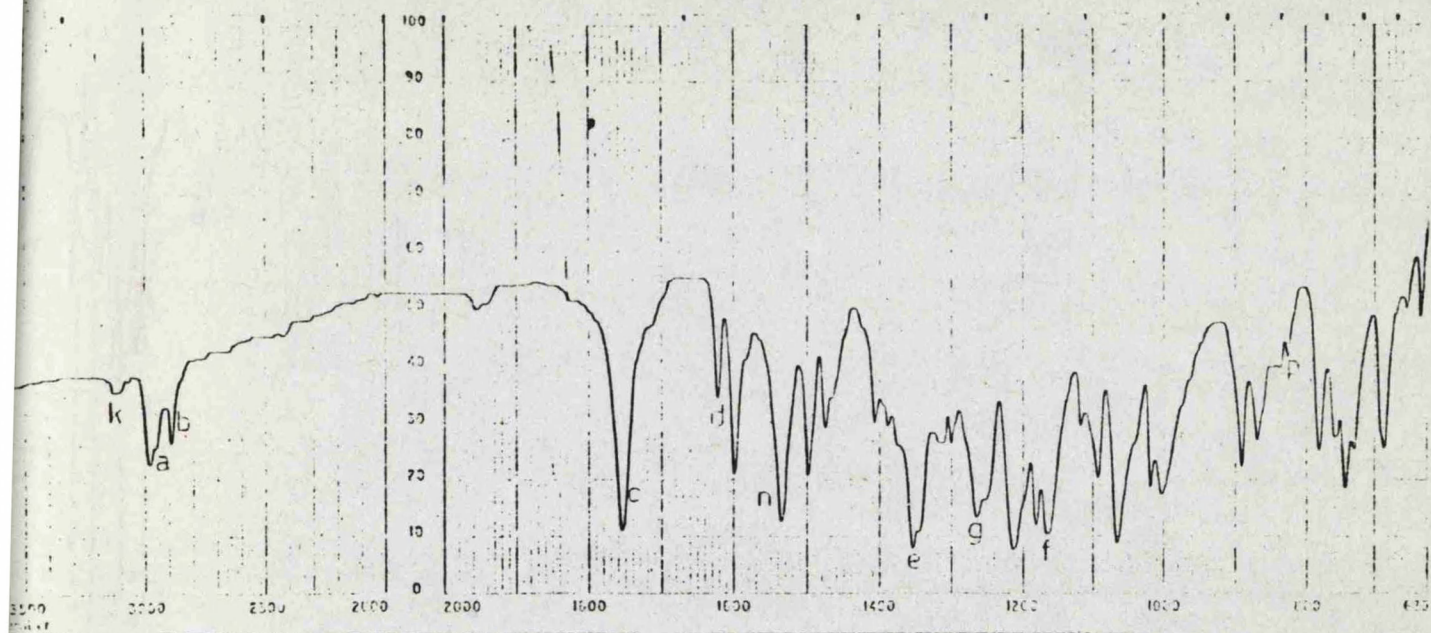
AUTO
 (250)
 (500)
 (1)
 (0.5)
 SAMPLE
11-12
 SOLVENT



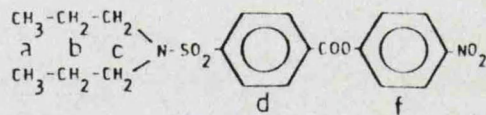
DATE: 30-11-77

OPERATOR: _____

SPECTRUM NO. _____



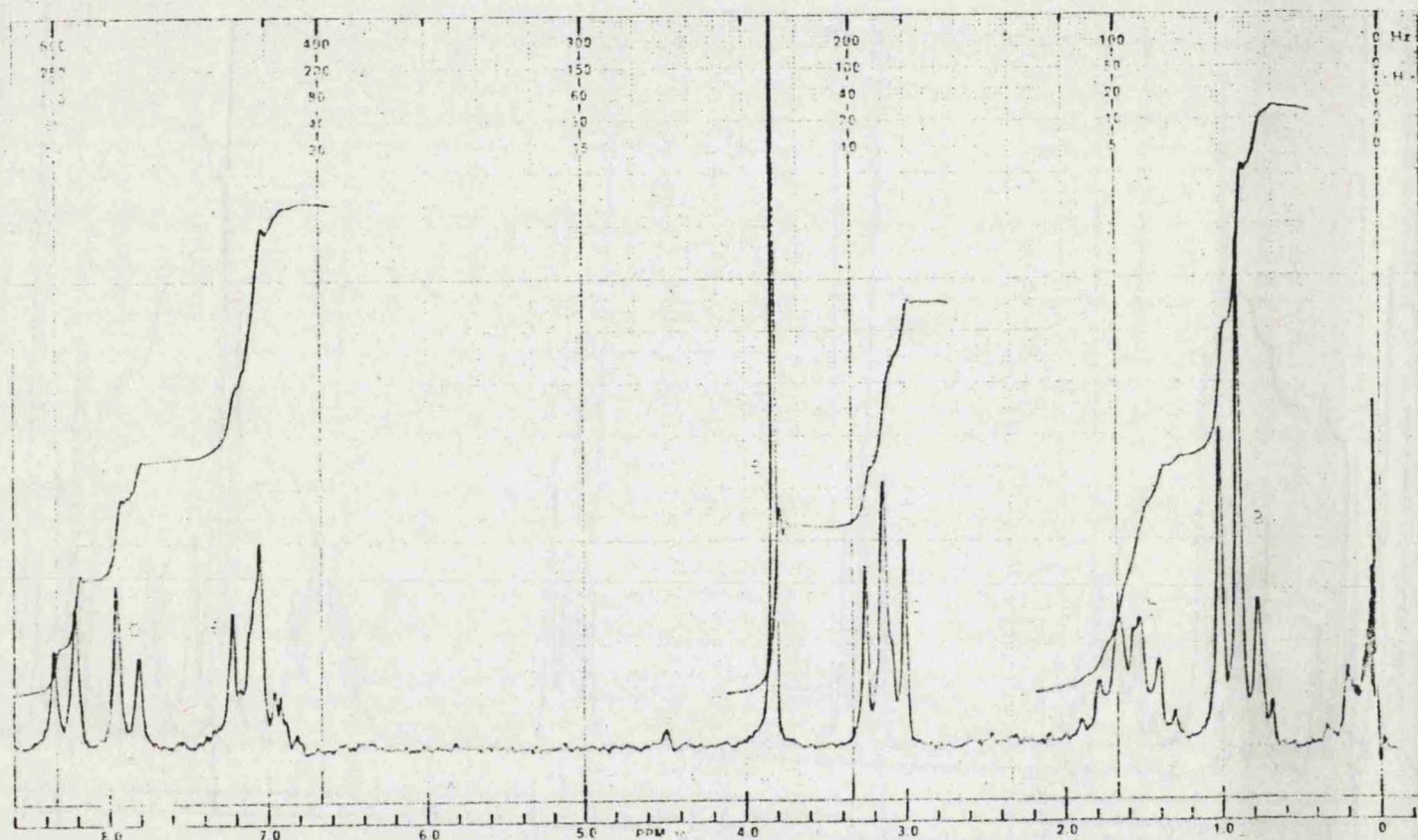
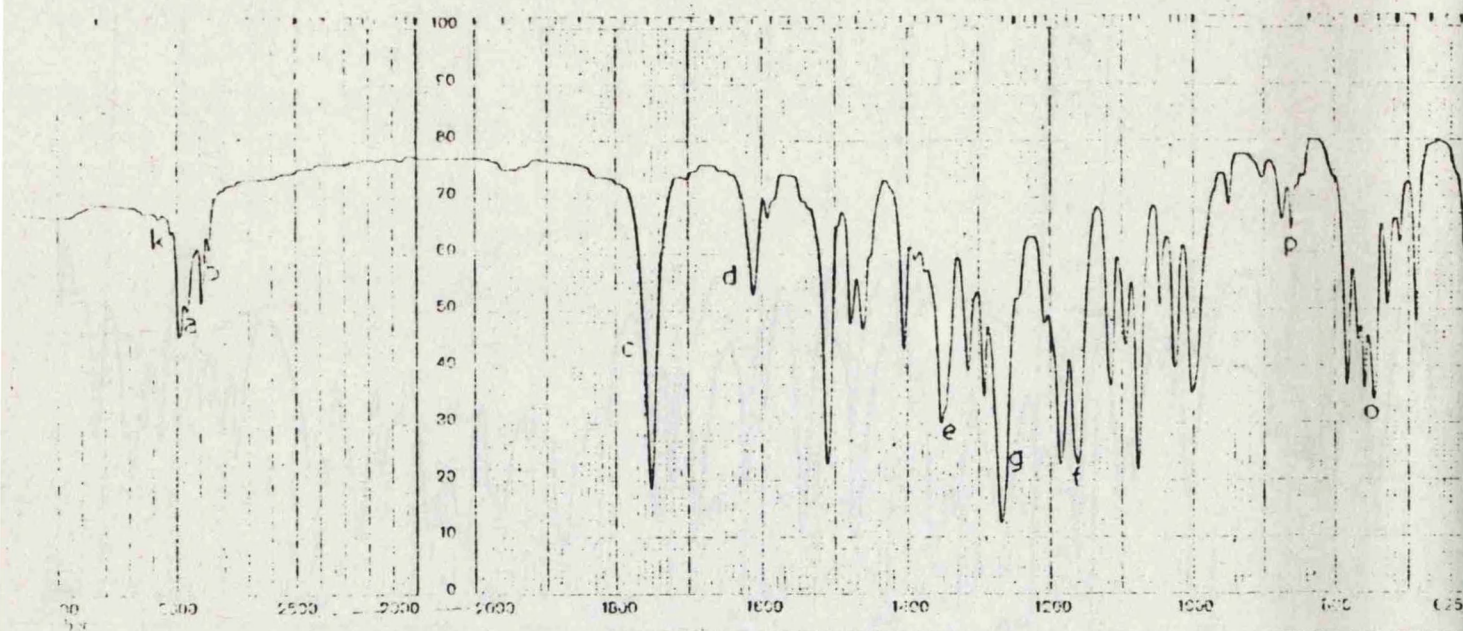
SWEEP OFFSET(MHz) 0
 SPECTRUM AMPLITUDE 200
 INTEGRAL AMPLITUDE 100
 SPINNING RATE(RPS) 22
 MANUAL SWEEP TIME(SEC) 18
 SWEEP WIDTH(MHz) 100
 FILTER 100-100
 RF POWER LEVEL 0.05
 AUTO (250) SAMPLE 11-13
 (500) (2)
 (05) SOLVENT



DATE: 30-11-77

OPERATOR

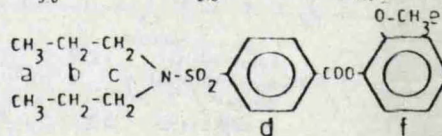
SPECTRUM NO.



SWEEP OFFSET(M)
SPECTRUM AMPLITUDE
INTEGRAL AMPLITUDE
SPINNING RATE

MANUAL
SWEEP TIME(SEC)
SWEEP WIDTH(Hz)
FILTER
RF POWER LEVEL

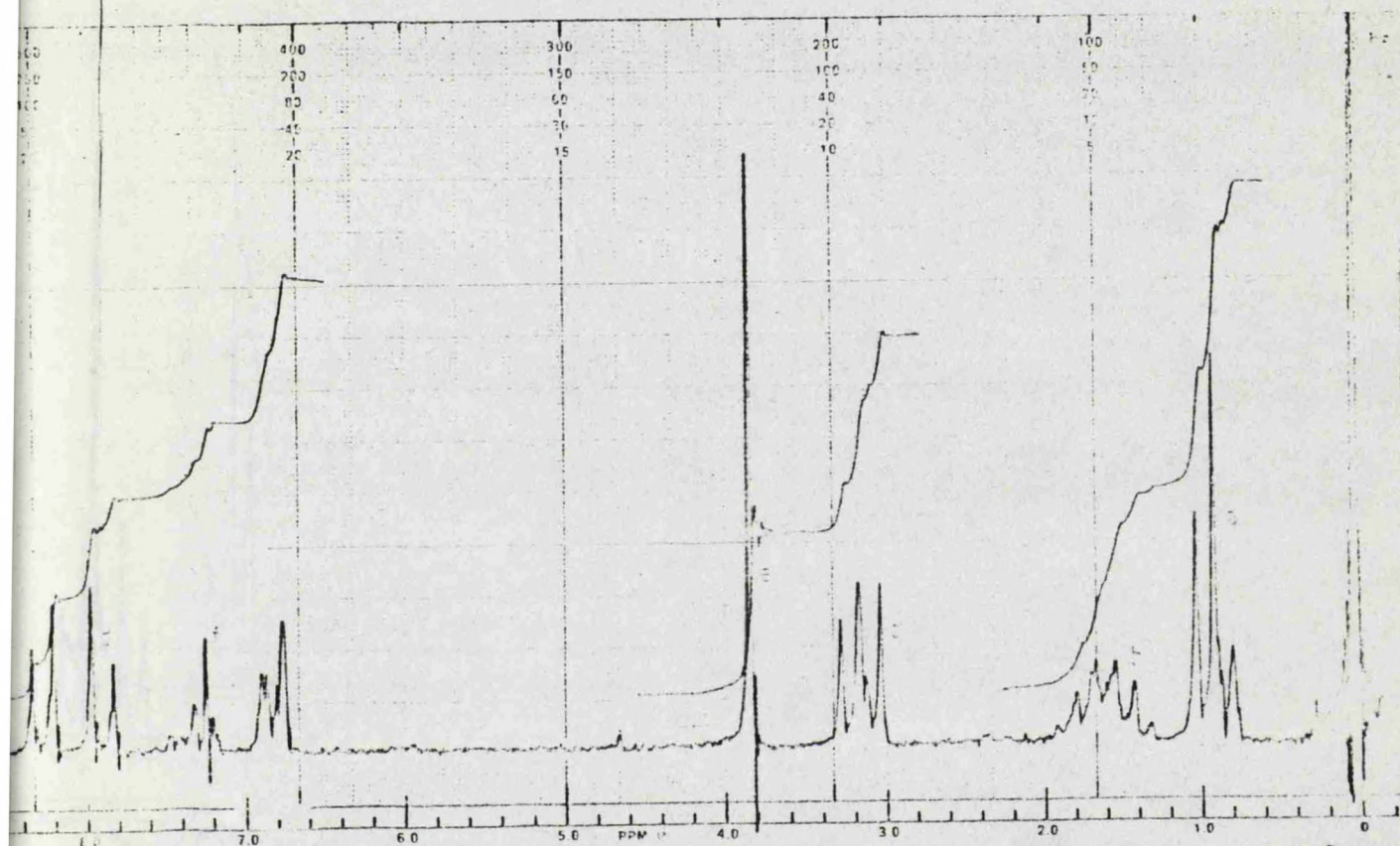
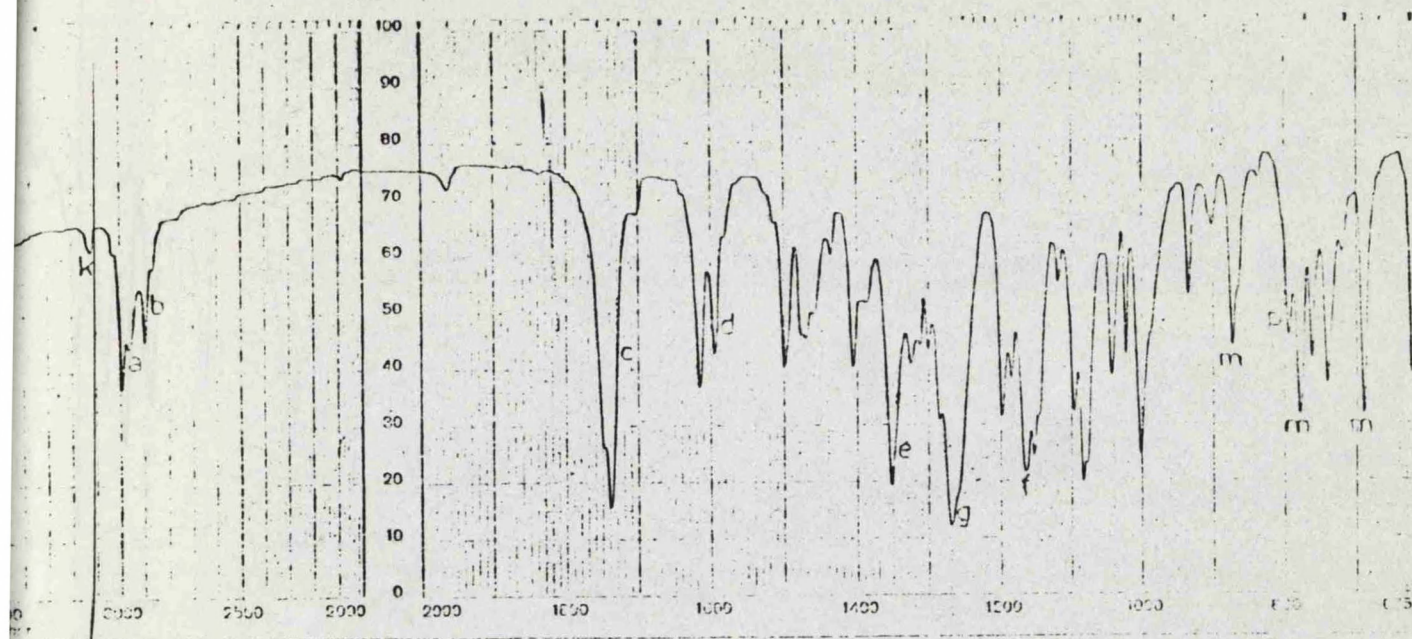
AUTO
(250)
(500)
(2)
(05)
SAMPLE
H-14
SOLVENT



DATE: APR 27

OPERATOR:

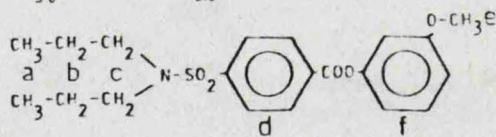
SPECTRUM NO



KEEP OFFSET (Hz) _____
 SPECTROMETER AMPLITUDE _____
 INTEGRAL AMPLITUDE _____
 PRINTING RATE (PPS) _____

MANUAL
 SWEEP TIME (SEC) ☒ 10
 SWEEP WIDTH (Hz) ☒ 100
 FILTER ☒ 100
 RF POWER LEVEL ☒ 100

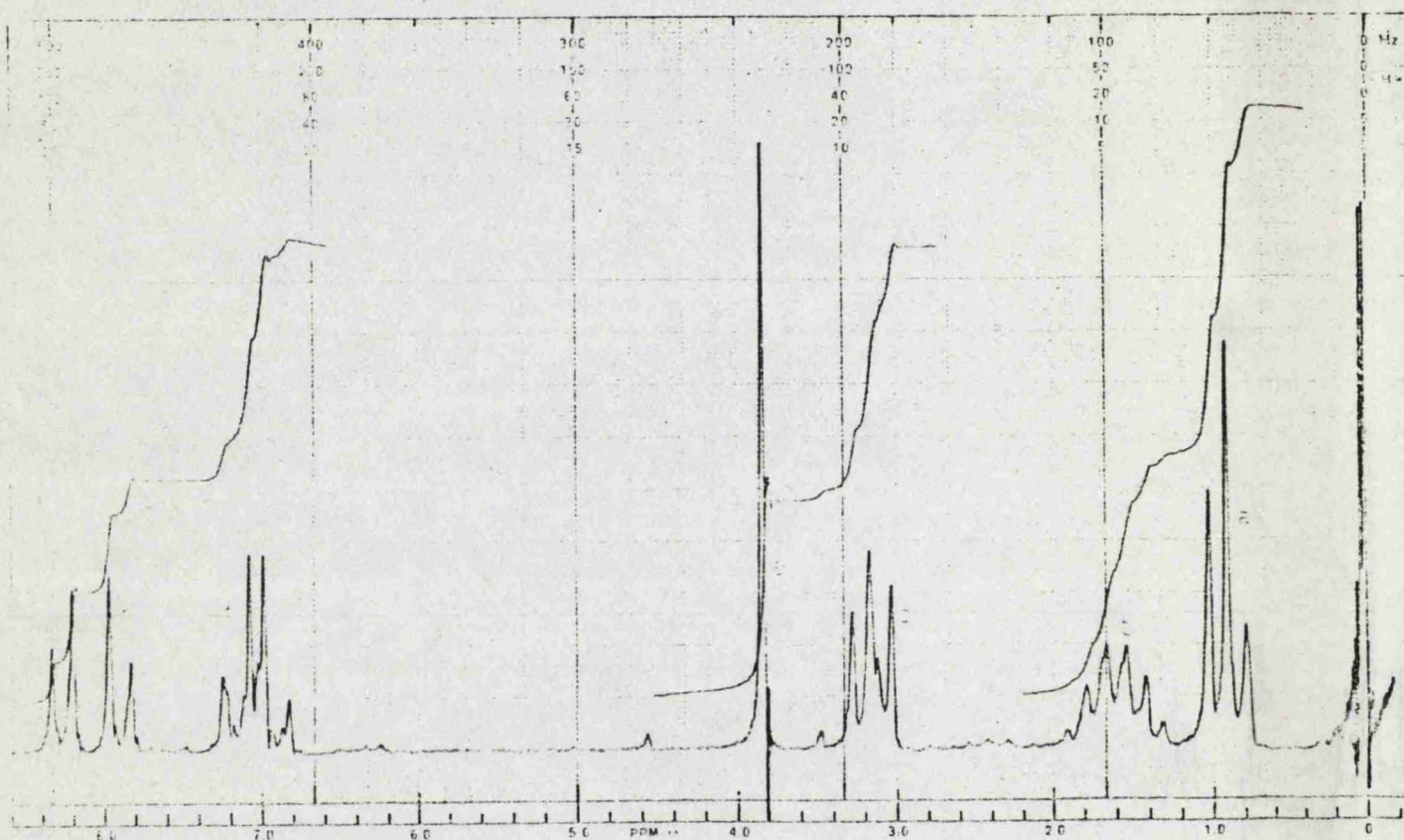
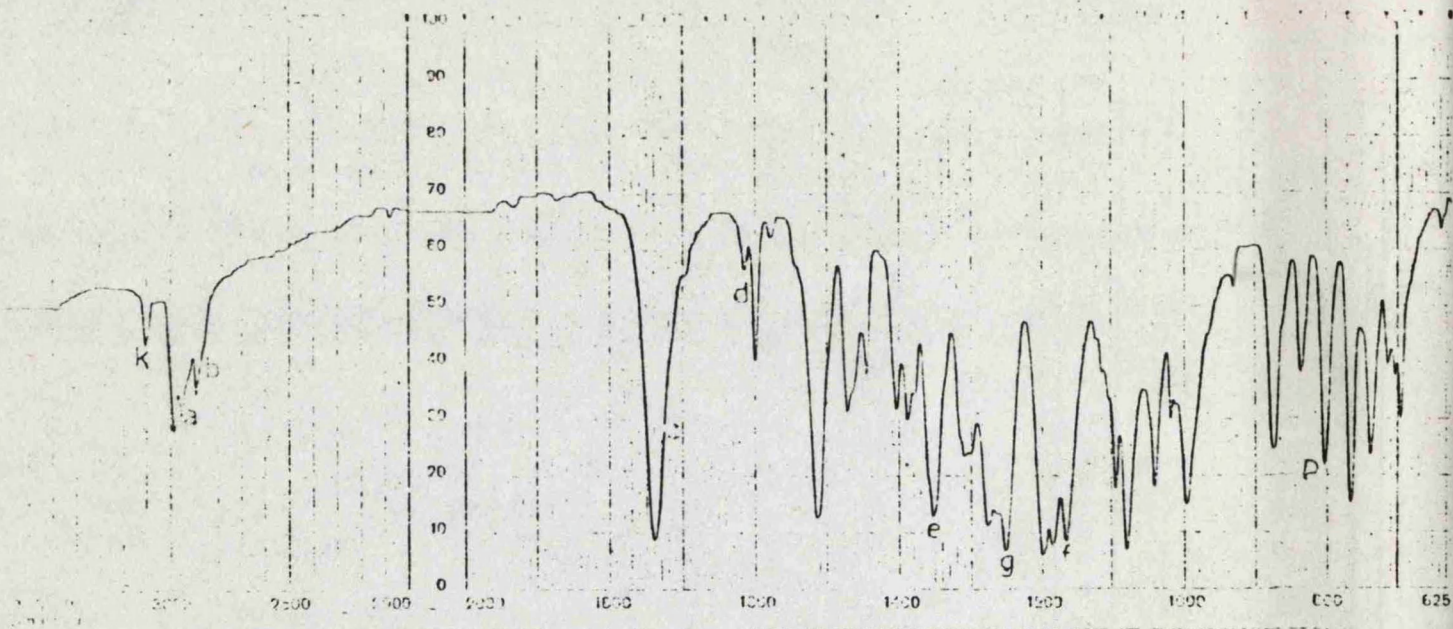
AUTO
 (750)
 (500)
 (2)
 (05)
 SAMPLE 11-15
 SOLVENT



DATE: 28-11-72

OPERATOR: _____

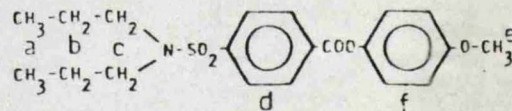
SPECTRUM NO. _____



SWEEP OFFSET(M)
SPECTRUM AMPLITUDE
INTEGRAL AMPLITUDE
SPINNING RATE(RPS)

MANUAL
SWEEP TIME(SEC)
SWEEP WIDTH(HZ)
FILTER
RF POWER LEVEL

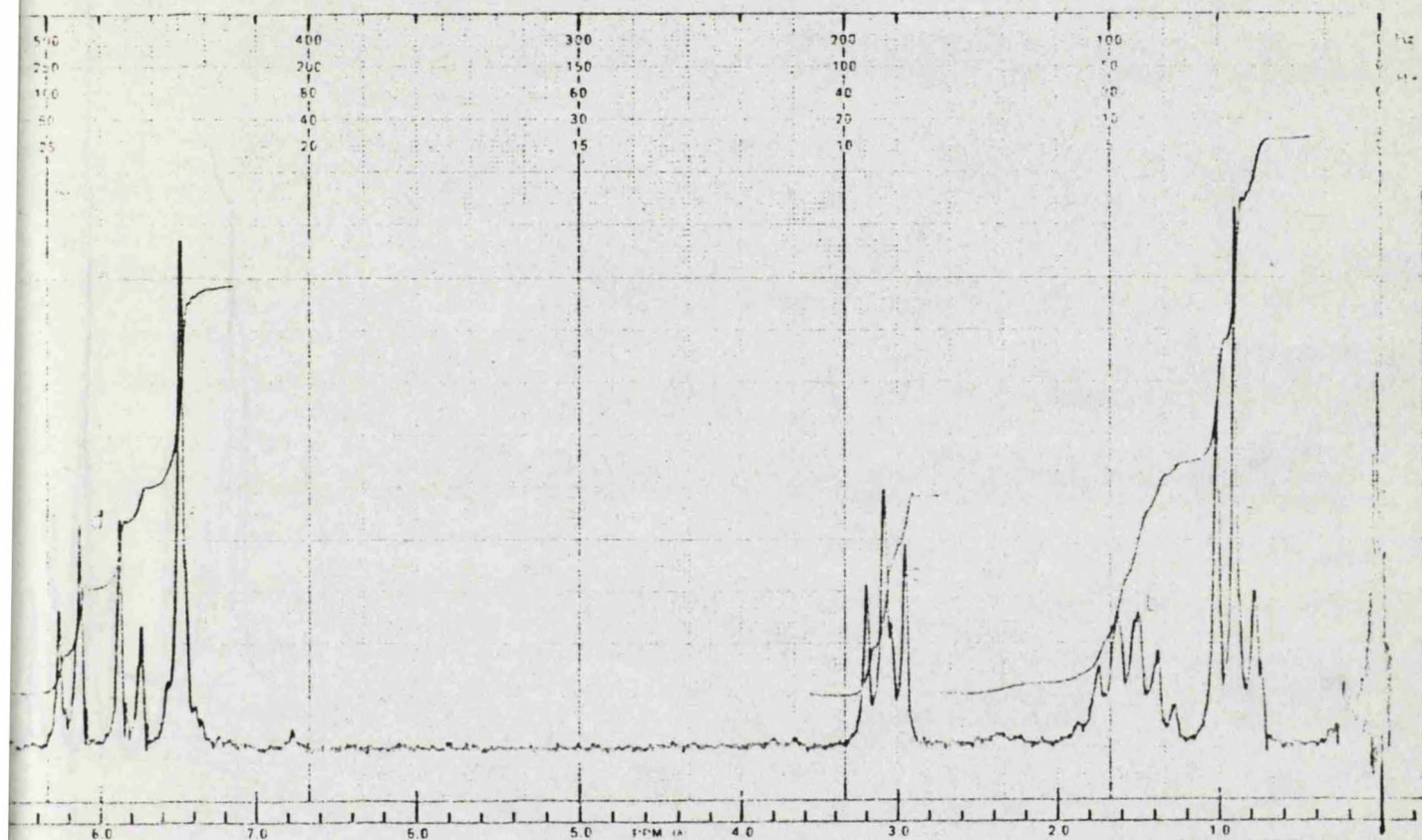
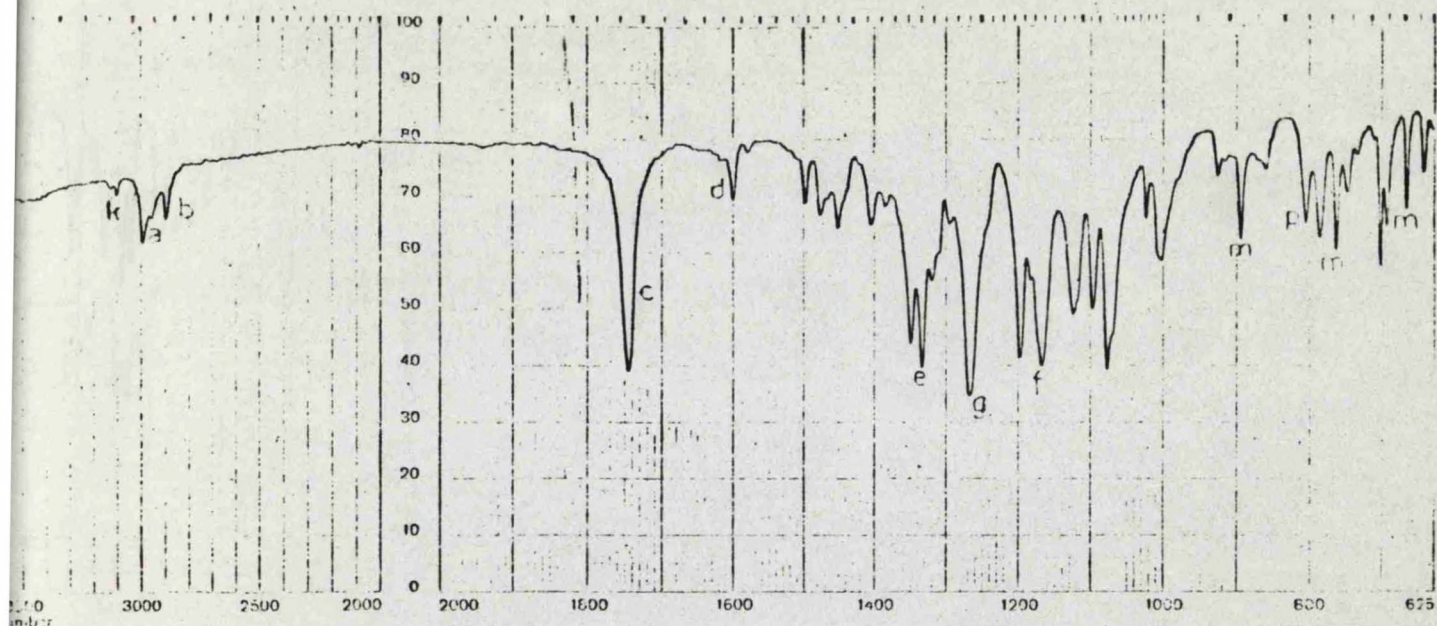
AUTO
(250)
(500)
(2)
(05)
SAMPLE
11-16
SOLVENT



DATE:

OPERATOR:

SPECTRUM NO.

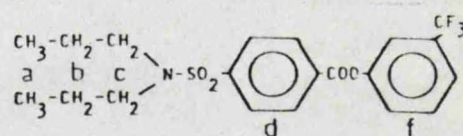


SWEEP OFFSET(HZ) 0
 SPECTRUM AMPLITUDE 10
 INTEGRAL AMPLITUDE 1
 SPINNING RATE(RPS) 4

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC) 1.5
 SWEEP WIDTH(HZ) 100
 FILTER 100
 RF POWER LEVEL 0.05

AUTO
 (250)
 (500)
 (2)
 (05)

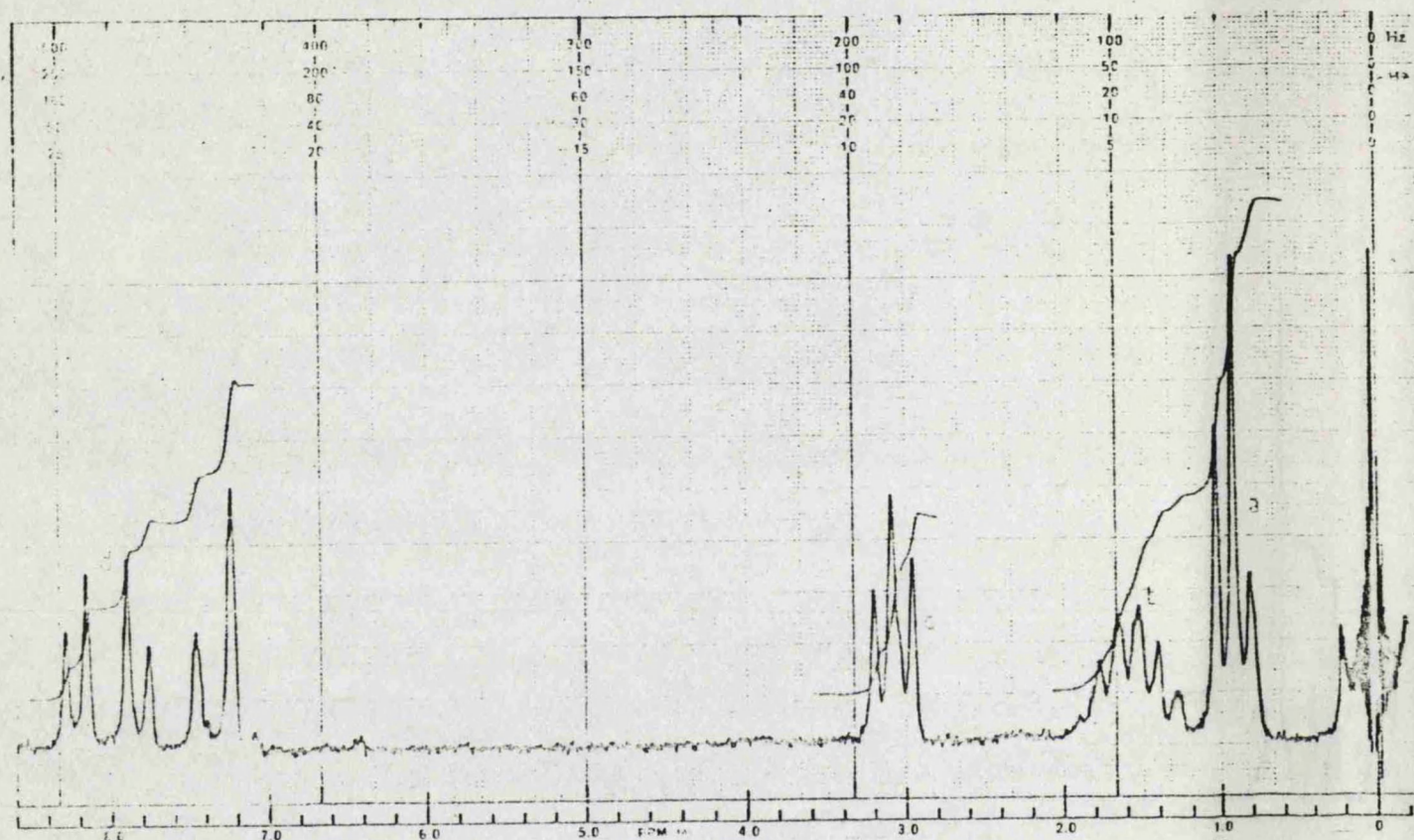
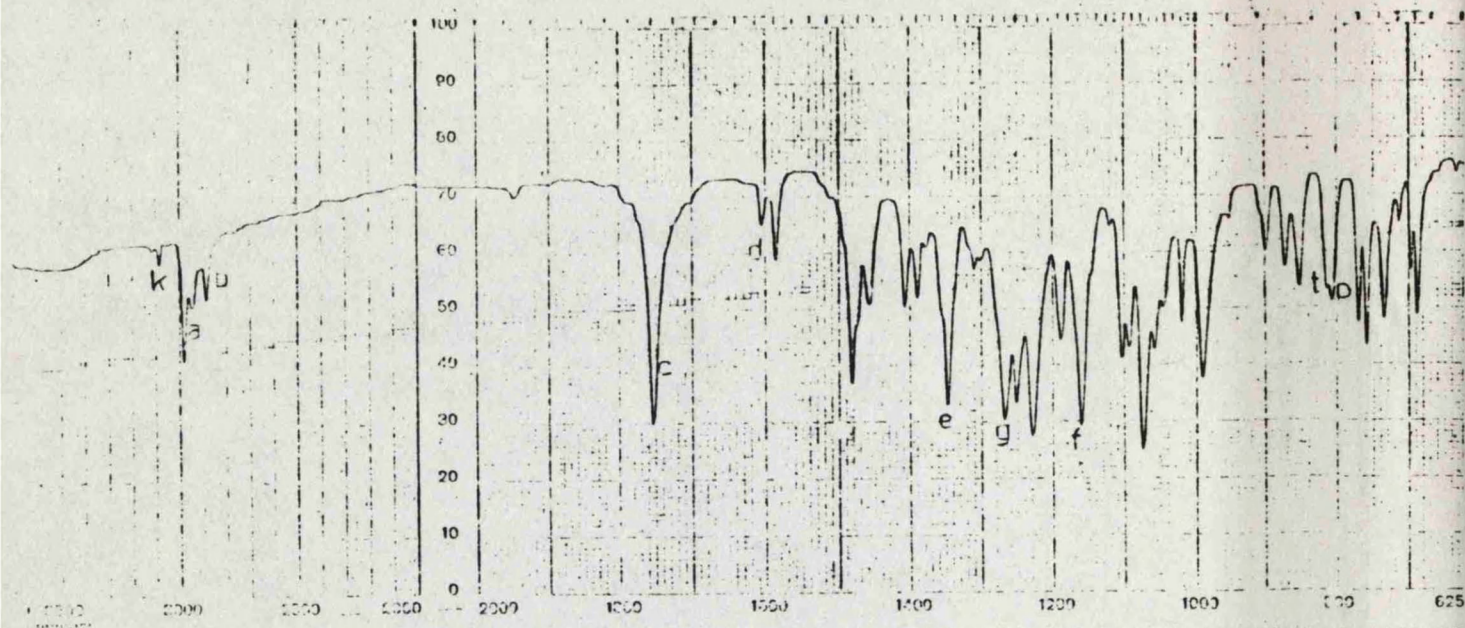
SAMPLE
 11-17
 SOLVENT



DATE: 16-V-77

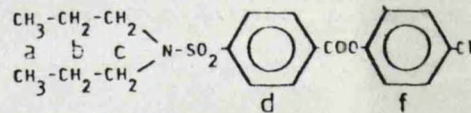
OPERATOR

SPECTRUM NO.



SWEEP OFFSET(Hz) 0
 SPECTRUM AMPLITUDE 6.3
 INTEGRAL AMPLITUDE 6
 SPINNING RATE(RPS) 50
 MANUAL SWEEP TIME(SEC) X
 SWEEP WIDTH(Hz) X
 FILTER X
 RF POWER LEVEL 006

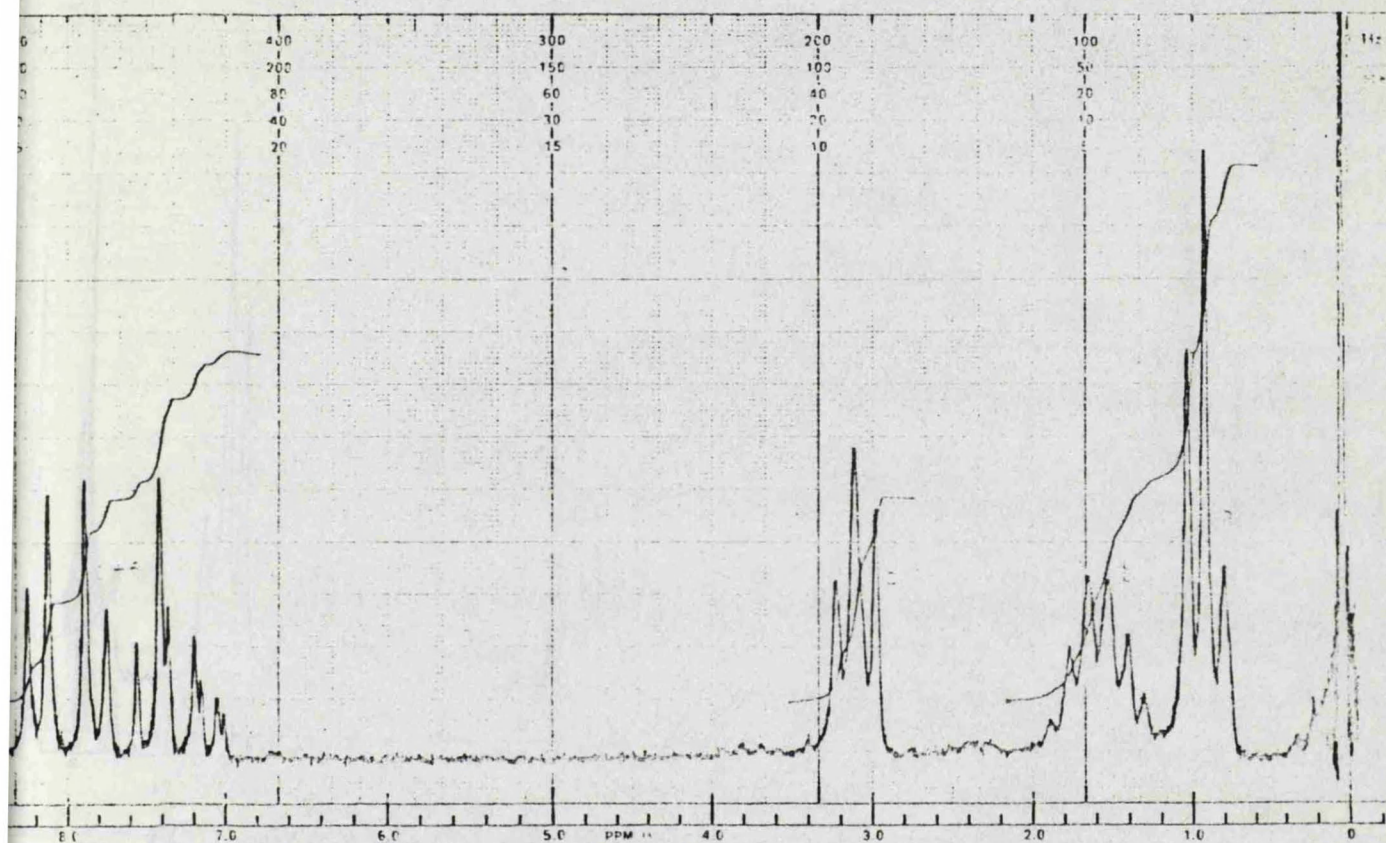
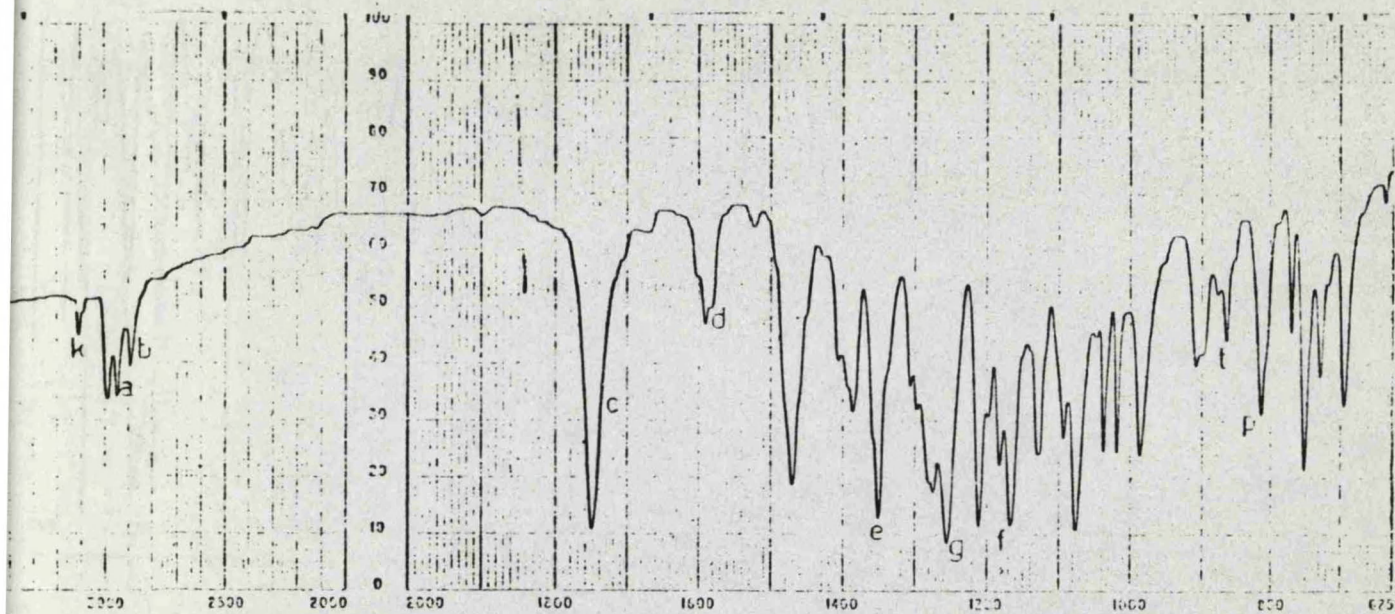
AUTO (250)
 SAMPLE 11-18
 SOLVENT (05)



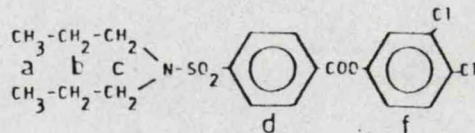
DATE: 28-11-77

OPERATOR:

SPECTRUM NO.



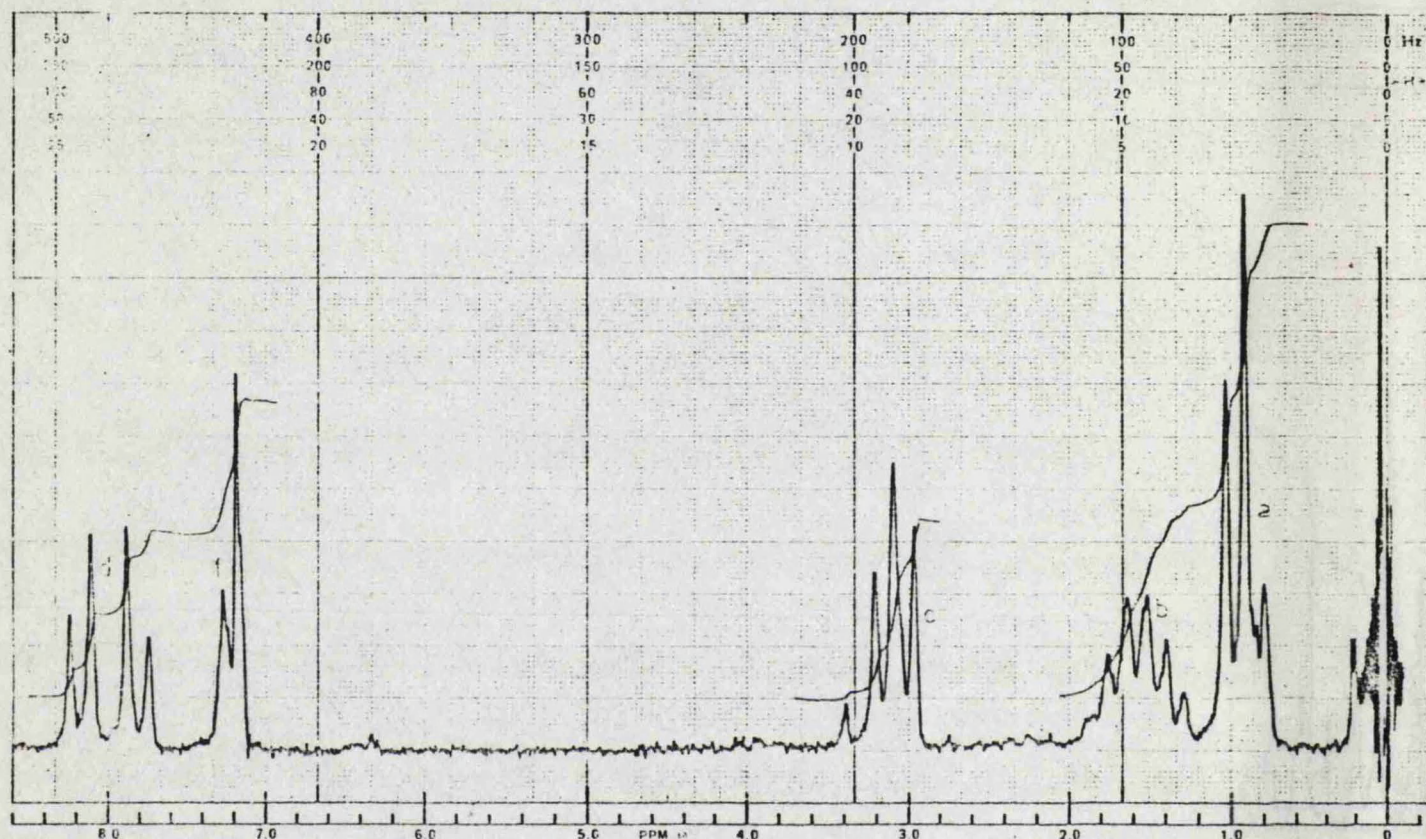
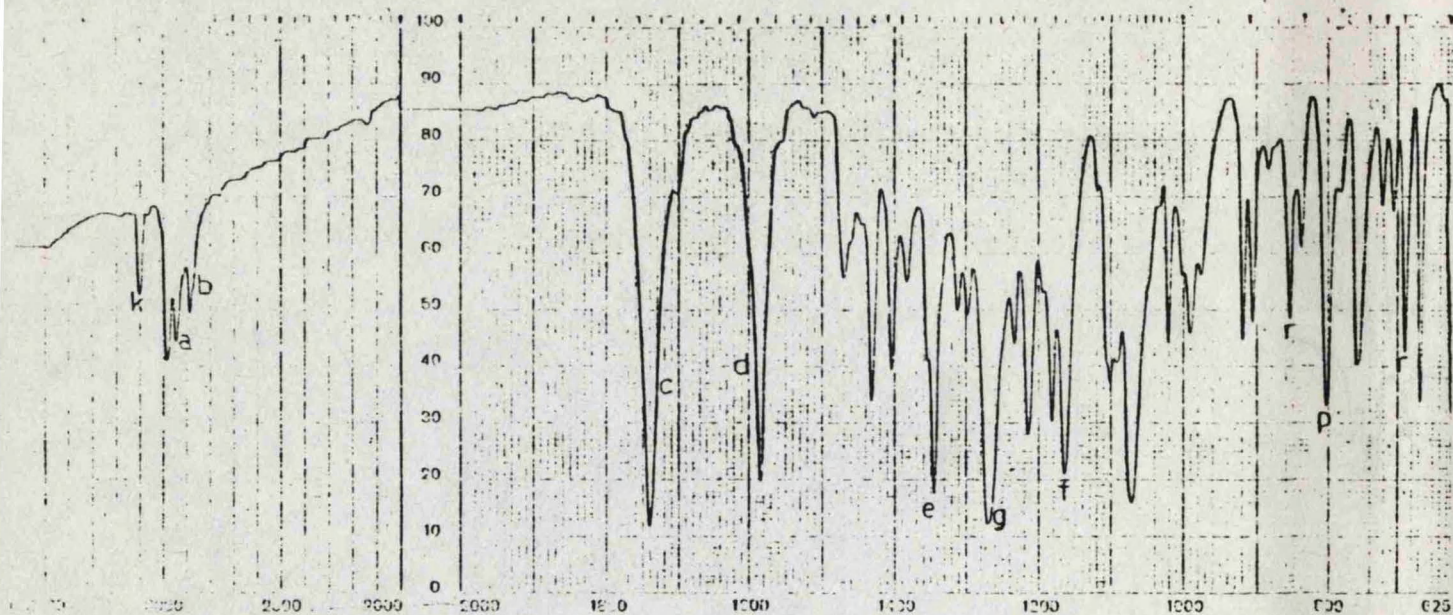
P OFFSET(Hz) _____
 TRUM AMPLITUDE _____
 GRAL AMPLITUDE _____
 NING RATE(RPS) _____
 MANUAL SWEEP TIME(SEC) 1.5
 SWEEP WIDTH(Hz) 1000
 FILTER 1000
 RF POWER LEVEL 20%
 AUTO (250)
 (500)
 (2)
 (05)
 SAMPLE 11-19
 SOLVENT _____



DATE: 2-11-73

OPERATOR: _____

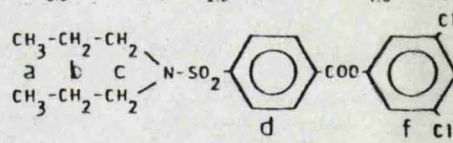
SPECTRUM NO _____



SWEEP OFFSET(Hz) 0
 SPECTRUM AMPLITUDE 63.10
 INTEGRAL AMPLITUDE 3
 SPINNING RATE(RPS) 52

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC) ☒
 SWEEP WIDTH(Hz) ☒
 FILTER ☒
 RF POWER LEVEL 006

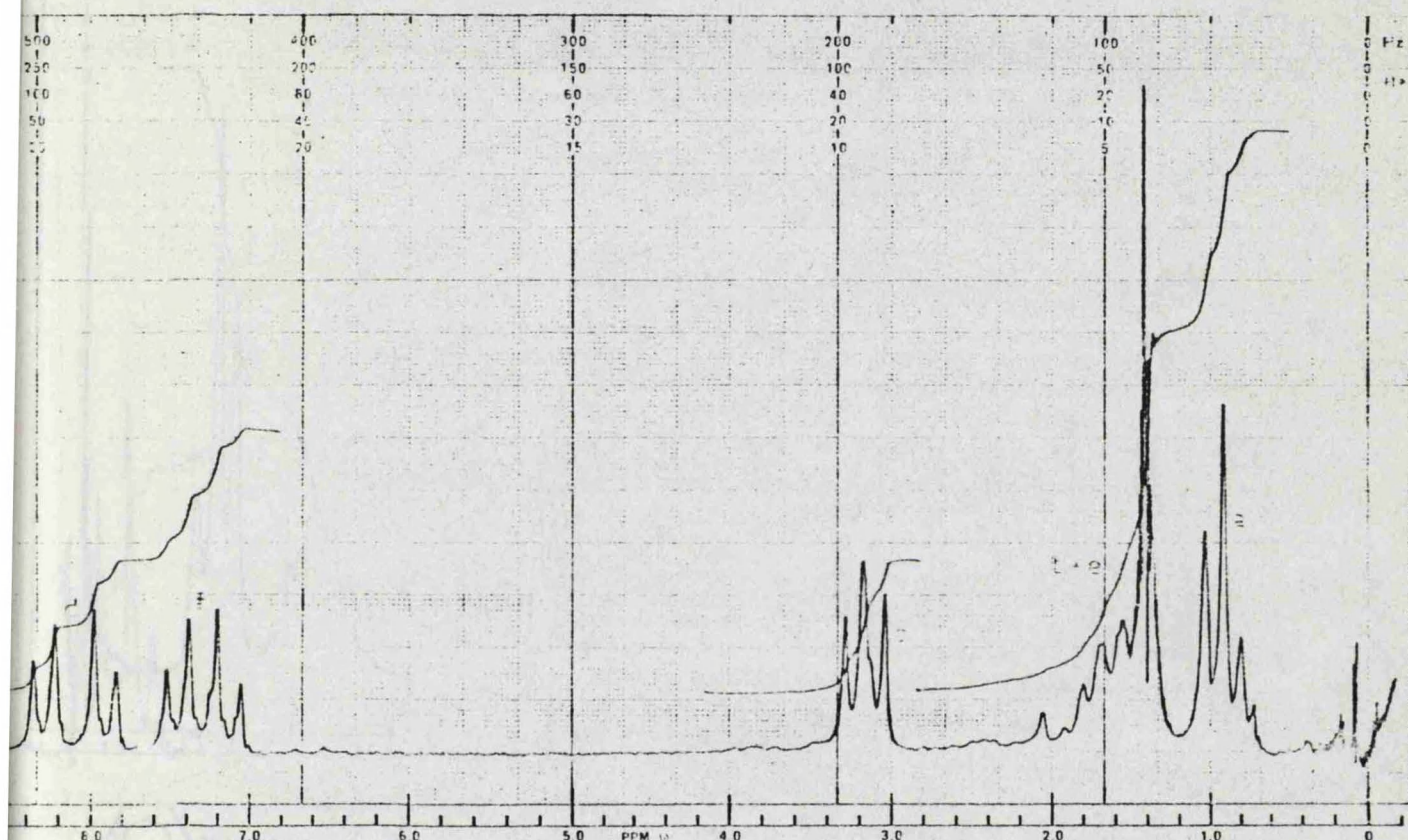
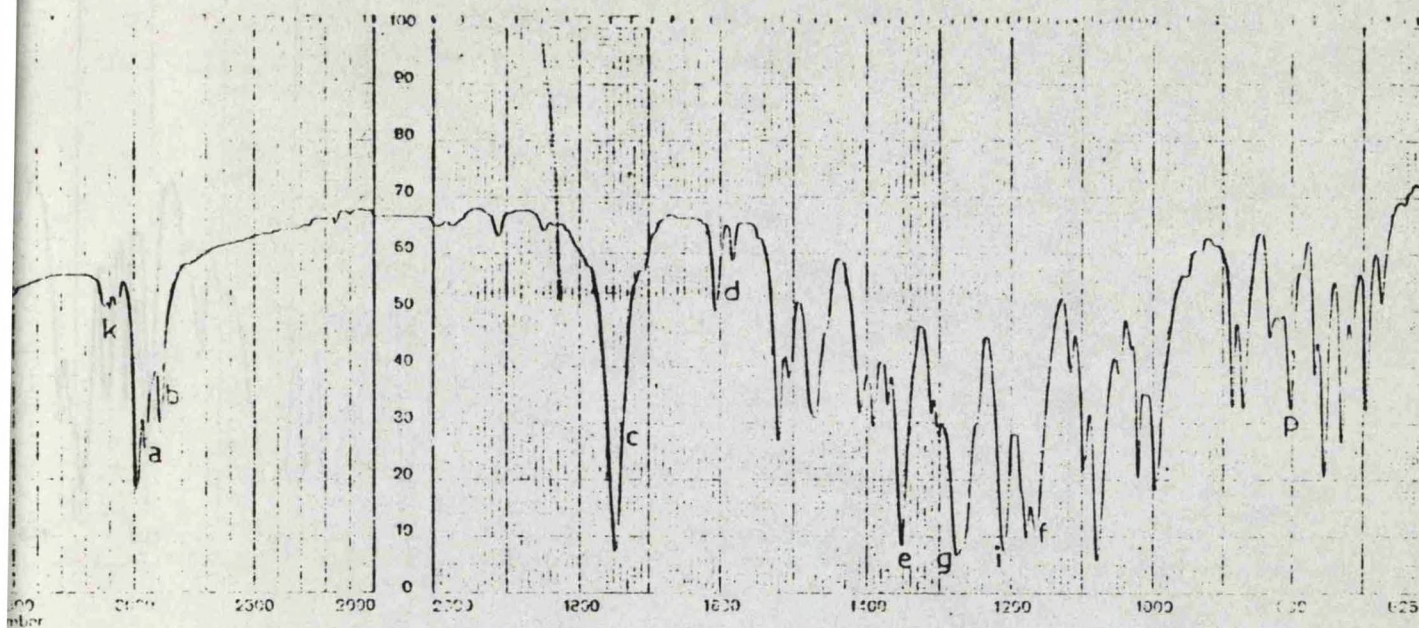
AUTO
 (250)
 (500)
 (1)
 (05)
 SAMPLE 11-20
 SOLVENT



DATE 28-11-77

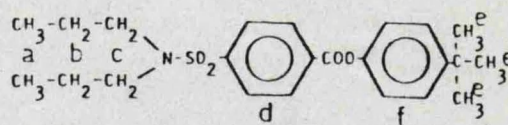
OPERATOR

SPECTRUM NO



KEEP OFF SET (Hz) 0
 SPECTRUM AMPLITUDE 2.5
 INTEGRAL AMPLITUDE 1.0
 SCANNING RATE (PPM/S) 1.0
 MANUAL ☒ AUTO ☐
 SWEEP TIME (SEC) 1.0
 SWEEP WIDTH (Hz) 10.0
 FILTER 10.0
 RF POWER LEVEL 10.0

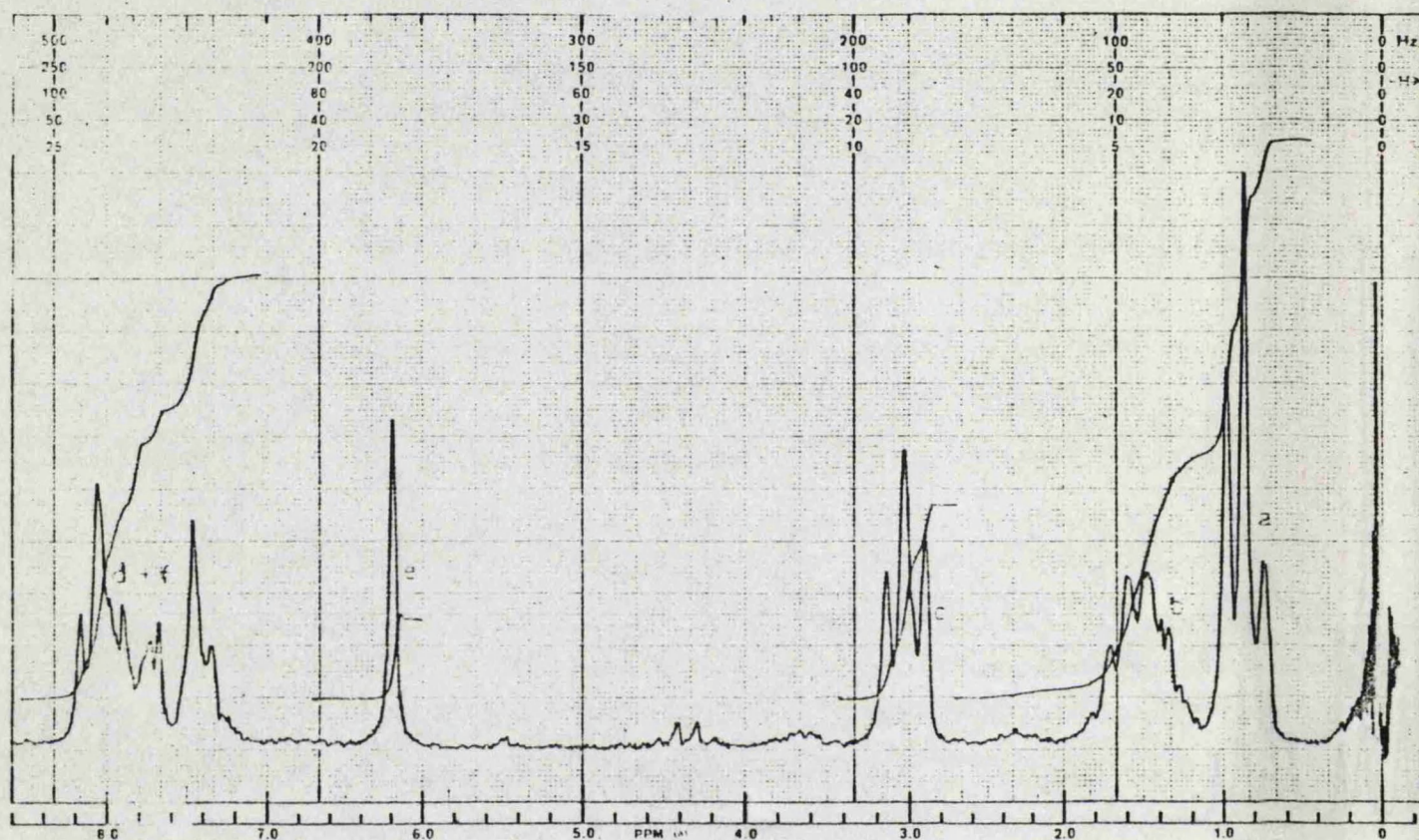
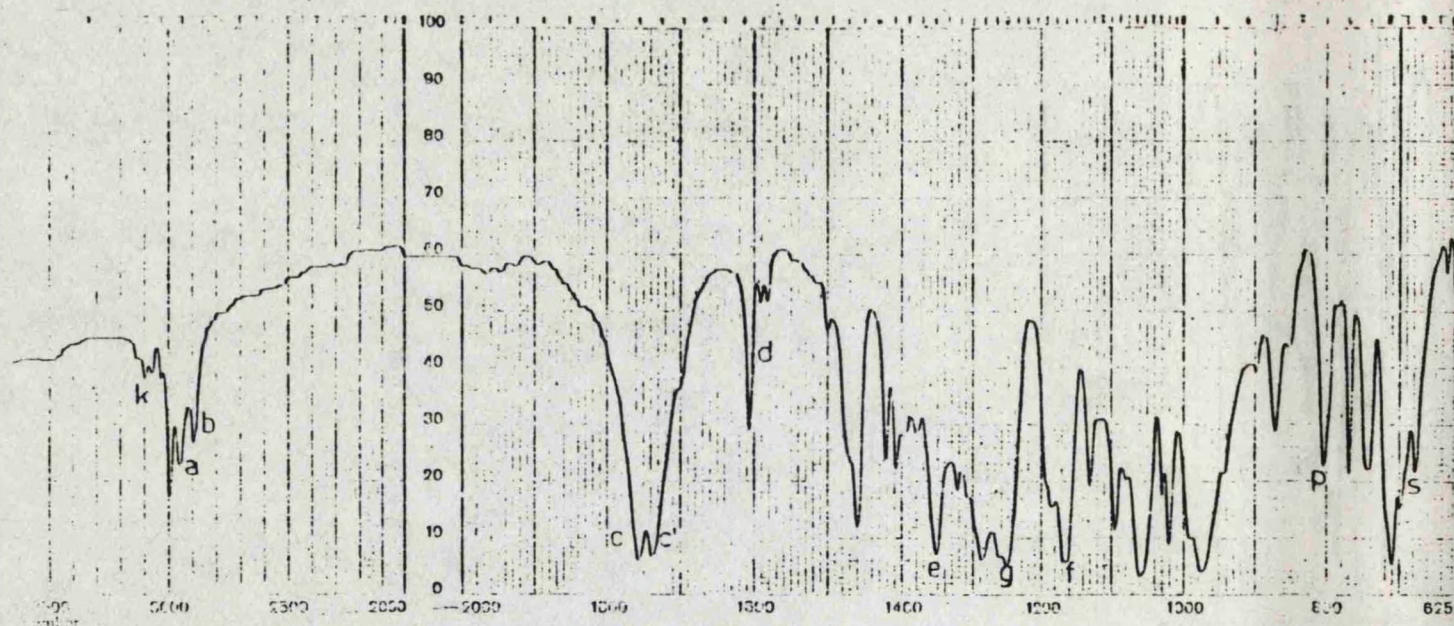
AUTO (250)
 (1500)
 (2)
 (05)
 SAMPLE 11-21
 SOLVENT



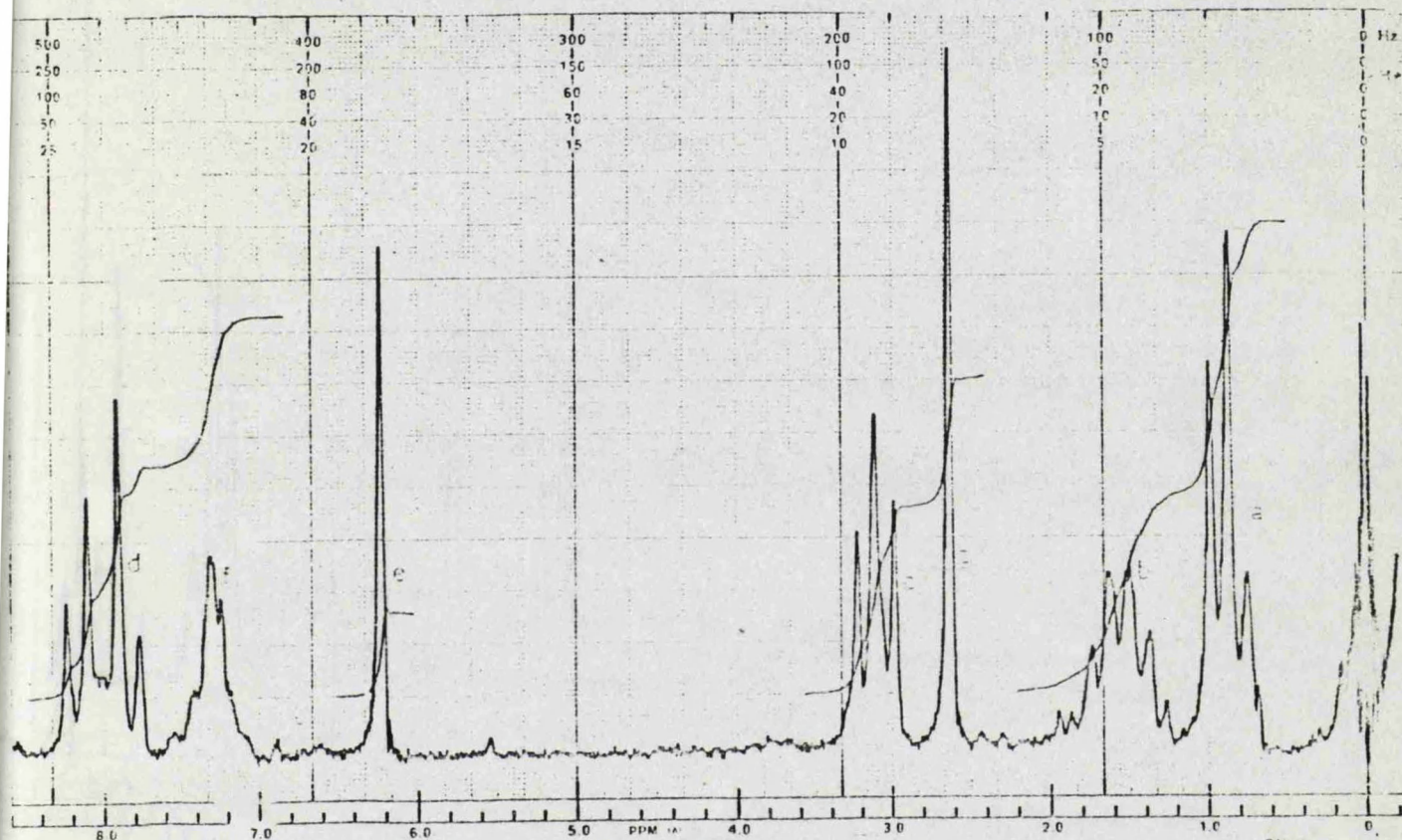
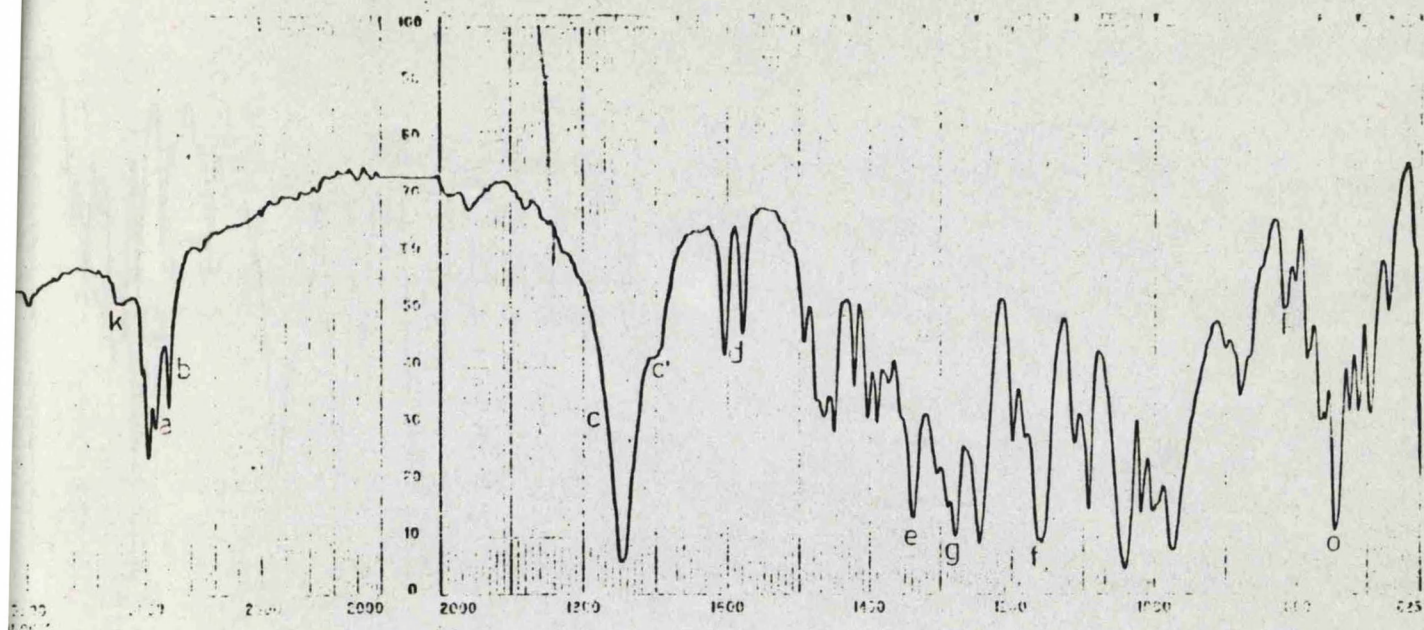
DATE: 11-14-77

OPERATOR: _____

SPECTRUM NO: _____



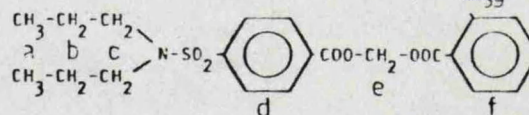
SWEEP OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 10
 INTEGRAL AMPLITUDE: 5
 SPINNING RATE(RPS): 44
 MANUAL
 SWEEP TIME(SEC): 10
 SWEEP WIDTH(Hz): 1000
 FILTER: 1000
 RF POWER LEVEL: 100
 AUTO X
 (250)
 (500)
 (2)
 (05)
 SAMPLE
 111-1
 SOLVENT
CC(C)CCN(S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C(=O)OCC(=O)Oc2ccccc2)
 a b c d e f
 DATE: 24-11-77
 OPERATOR: _____
 SPECTRUM NO. _____



SWEEP OFFSET(Hz) 0
 SPECTRUM AMPLITUDE 52
 INTEGRAL AMPLITUDE 4
 SPINNING RATE(RPS) 45

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC) 15
 SWEEP WIDTH(Hz) 100
 FILTER 1000000
 RF POWER LEVEL

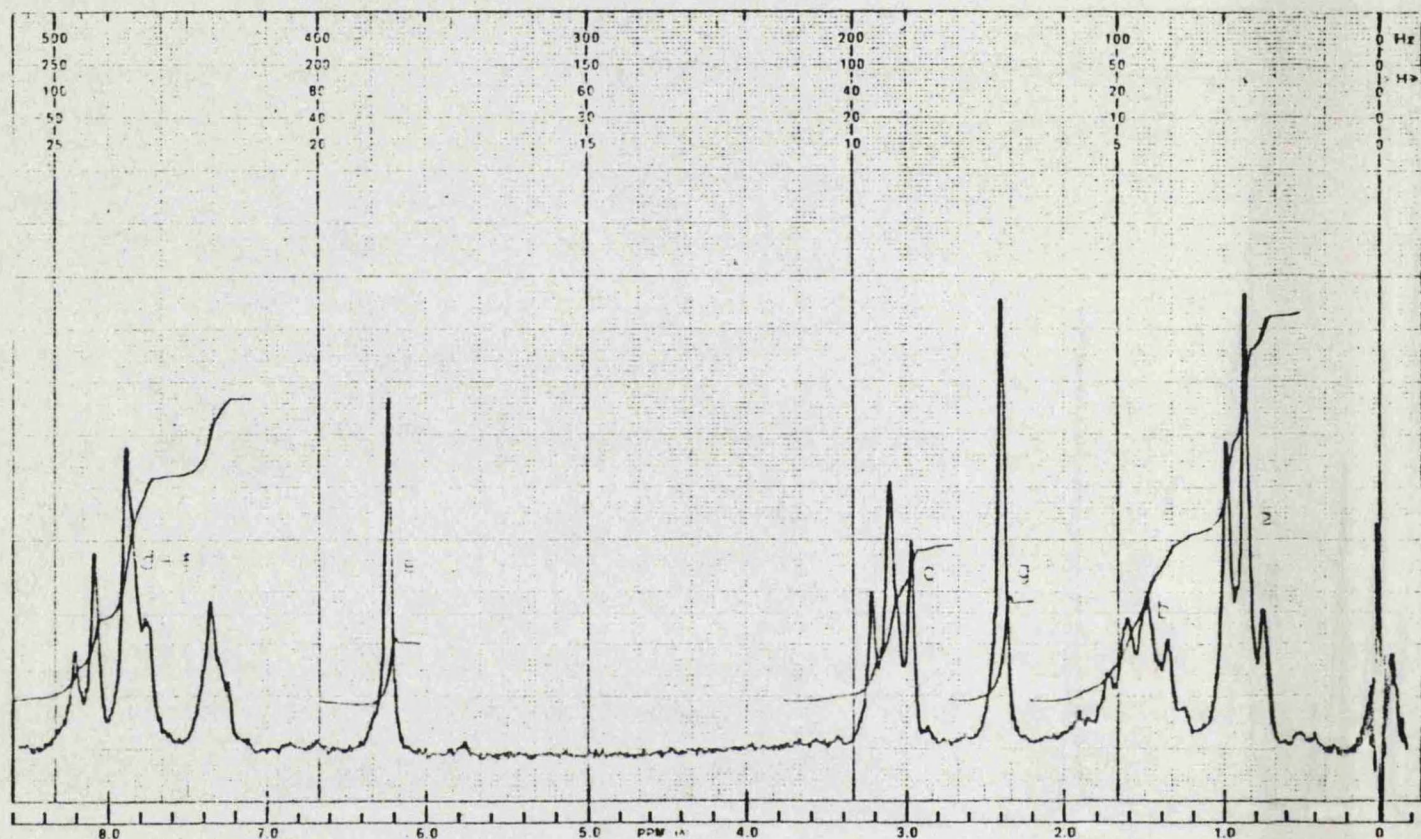
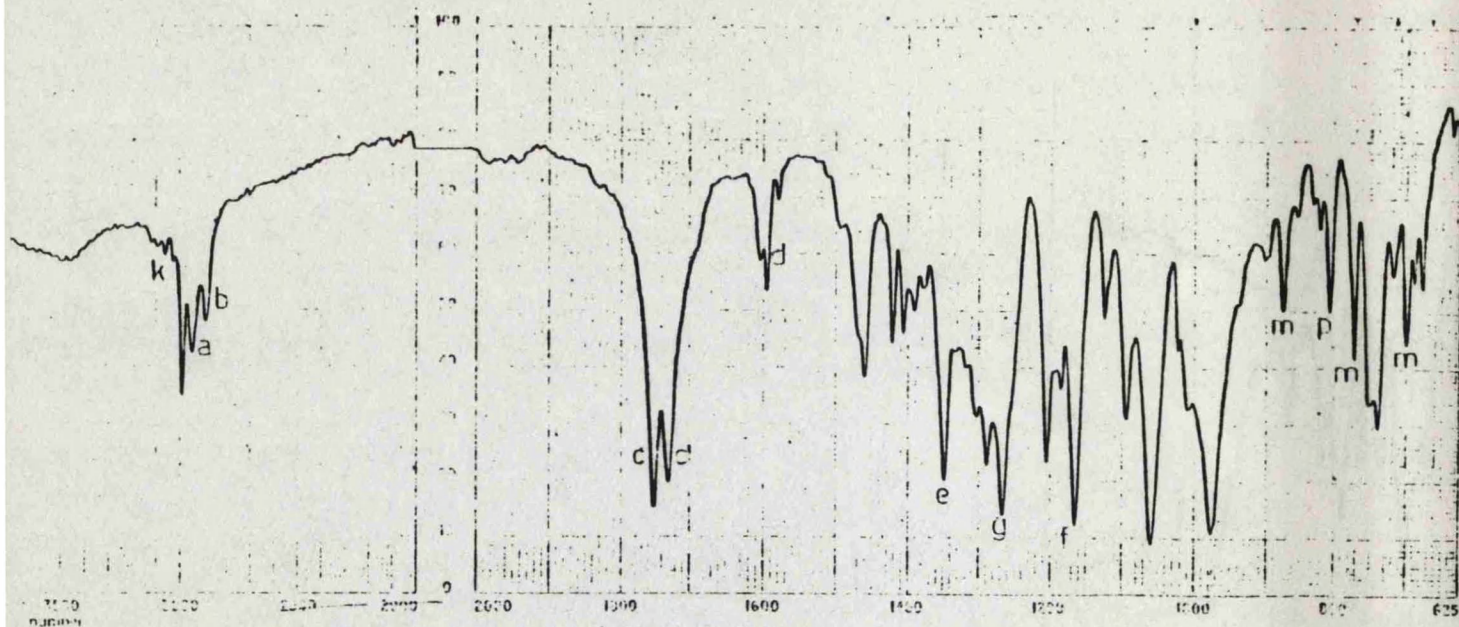
AUTO
 (250)
 (500)
 (2)
 (0.05)
 SAMPLE 111-2
 SOLVENT



DATE: 30-11-77

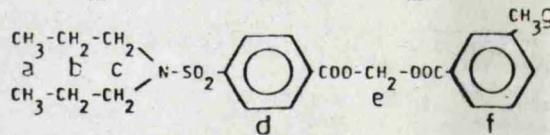
OPERATOR:

SPECTRUM NO



SWEEP OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 1.5
 INTEGRAL AMPLITUDE: 4
 SPINNING RATE(RPS): 60
 MANUAL SWEEP TIME(SEC): ☒
 SWEEP WIDTH(Hz): ☒
 FILTER: ☒
 RF POWER LEVEL: 2.05

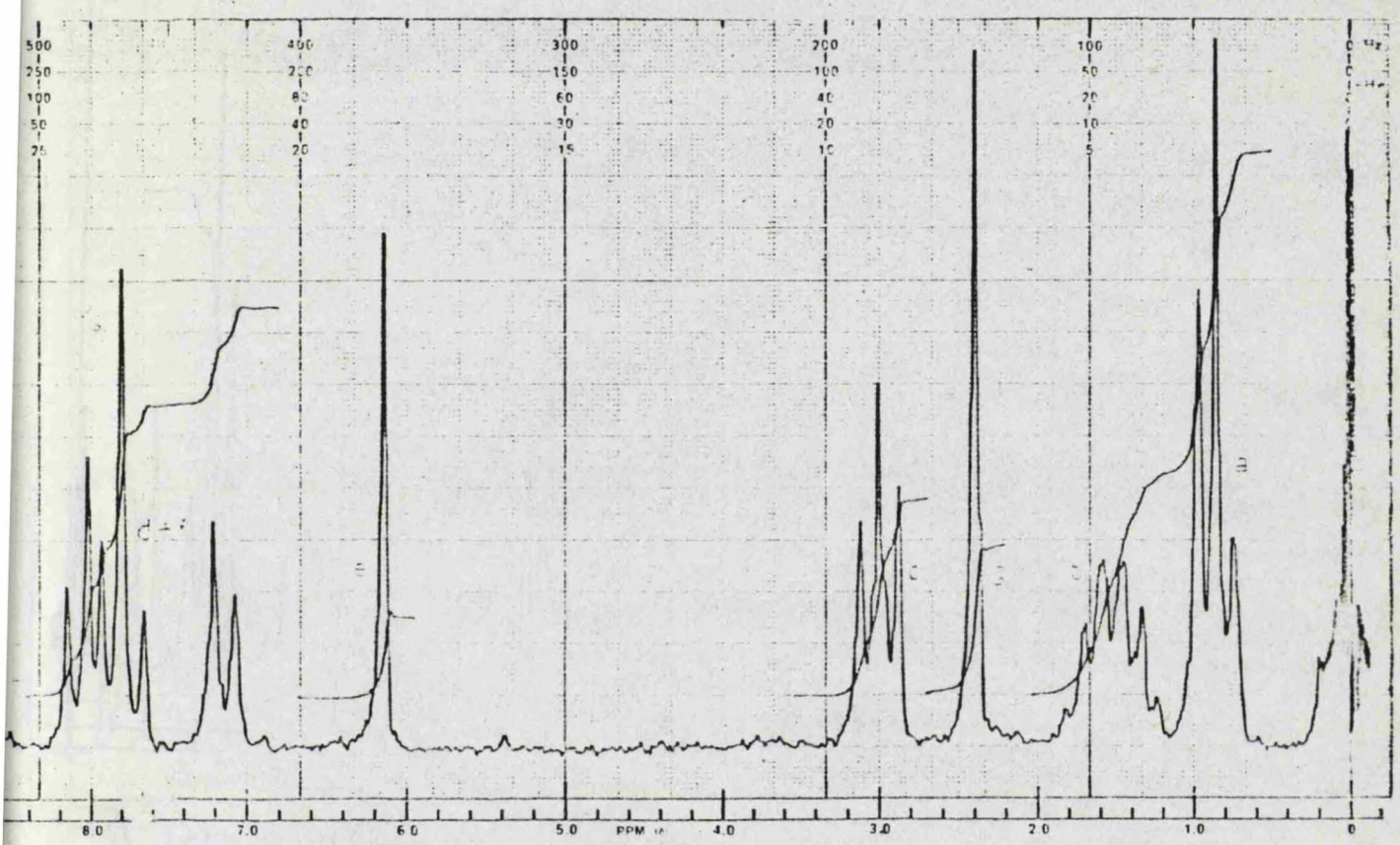
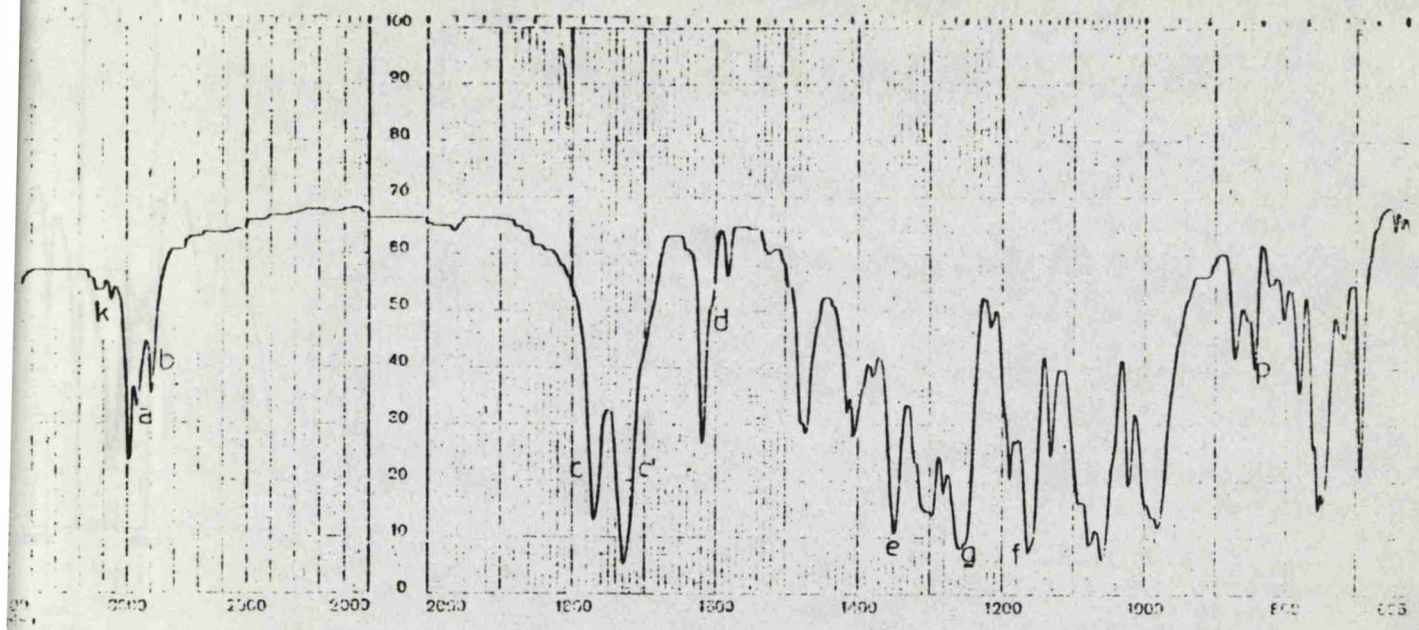
AUTO (250)
 (500)
 (2)
 (85)
 SAMPLE: III-3
 SOLVENT:



DATE: 12-18-79

OPERATOR: _____

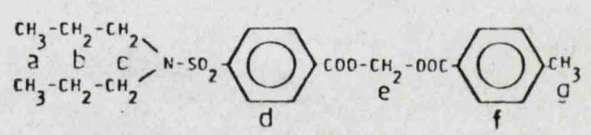
SPECTRUM NO. _____



SWEEP OFFSET(Hz) 0
 SPECTRUM AMPLITUDE 8 x 10
 INTEGRAL AMPLITUDE 3
 SPINNING RATE(RPS) 42
 MANUAL
 SWEEP TIME(SEC) ☒ X
 SWEEP WIDTH(Hz) ☒ X
 FILTER ☒ X
 RF POWER LEVEL

AUTO
 (250)
 (500)
 (2)
 (05)

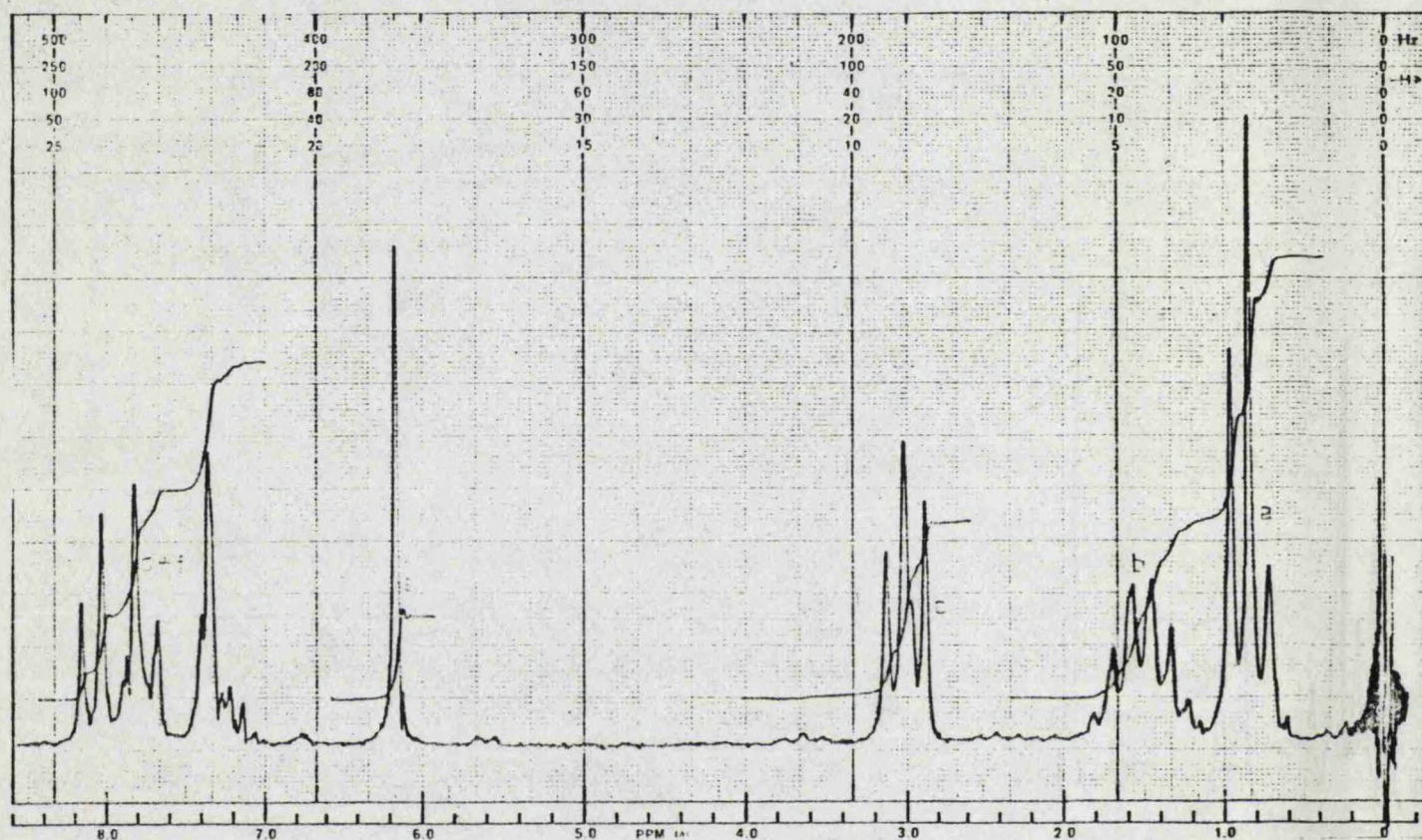
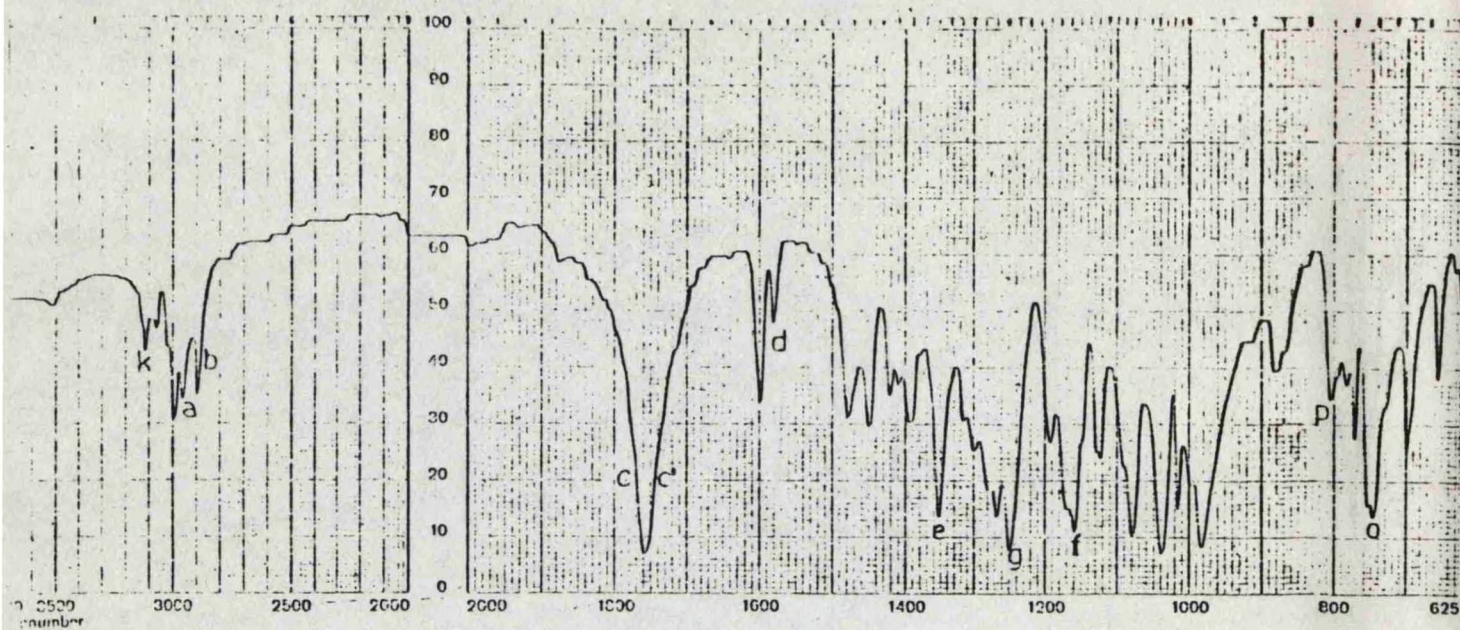
SAMPLE
 III-4
 SOLVENT



DATE: 30-V-77

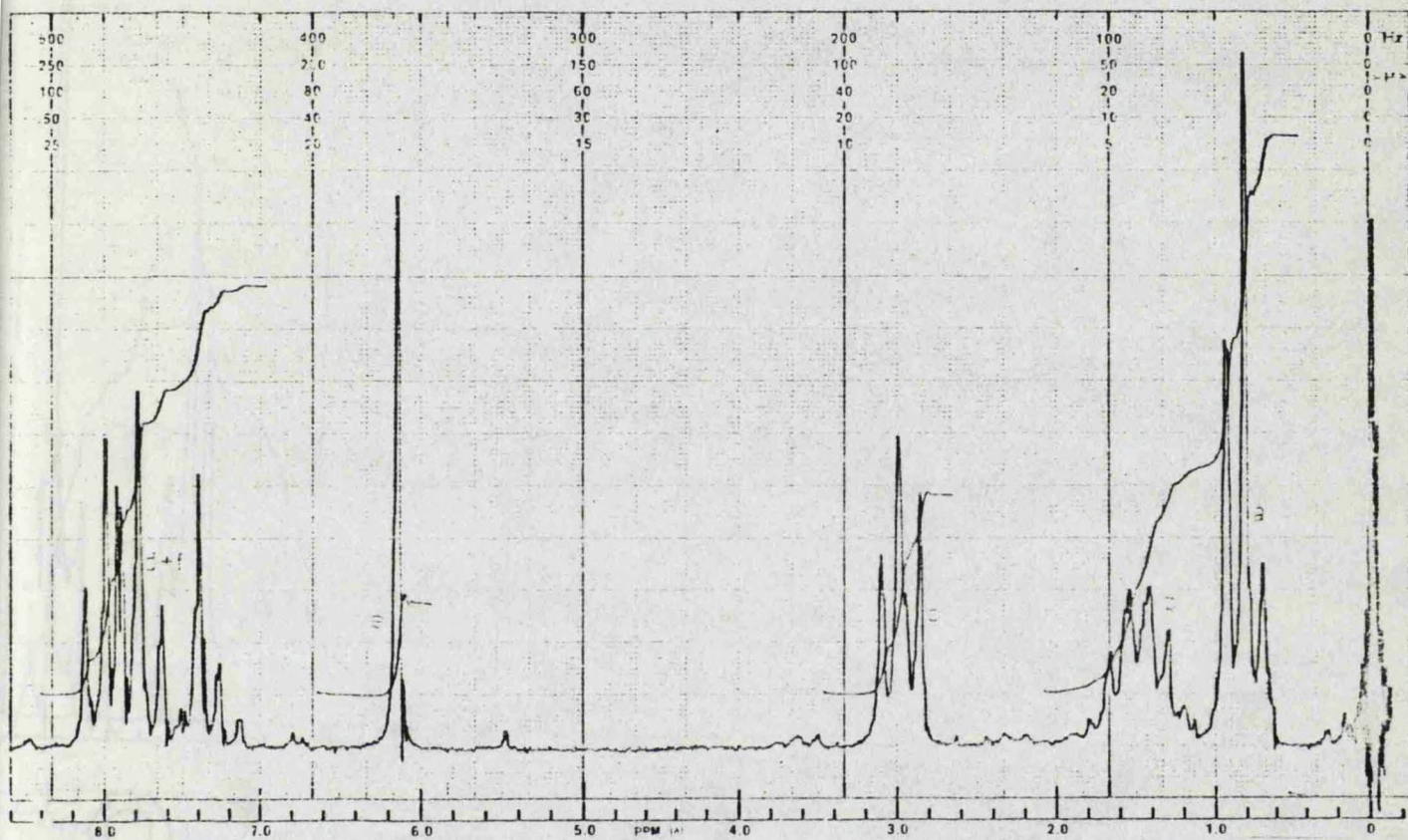
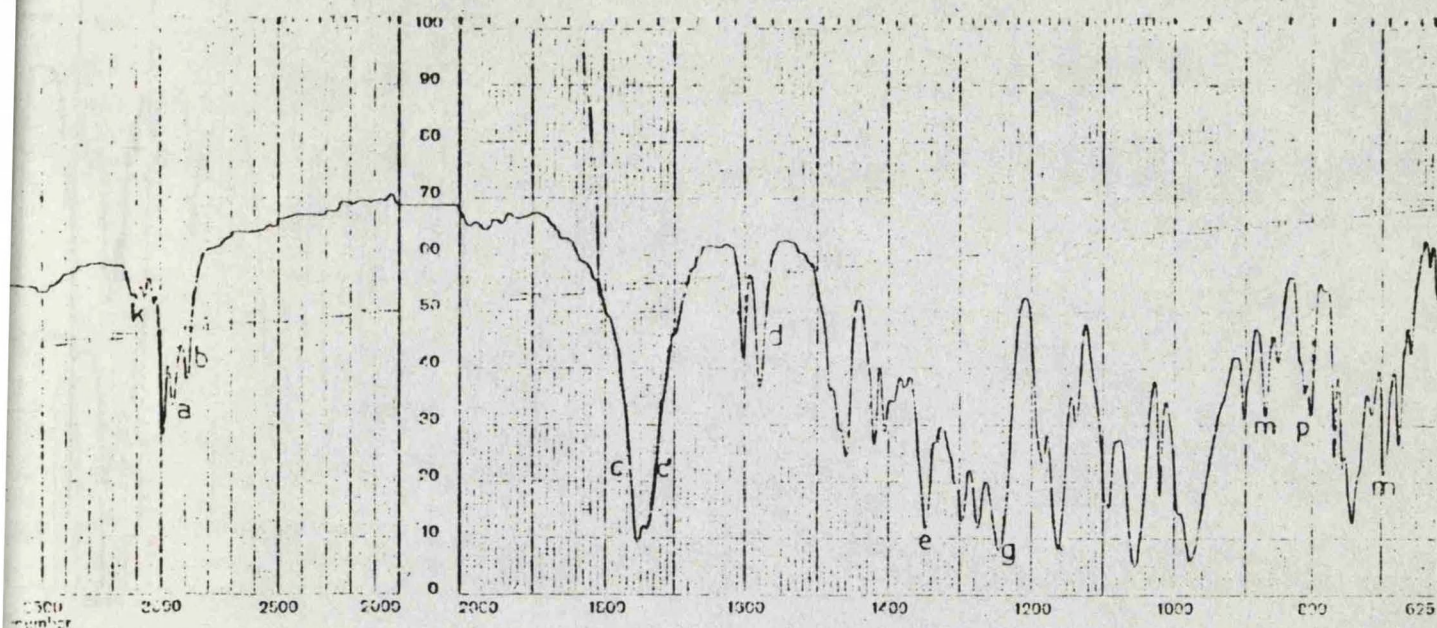
OPERATOR:

SPECTRUM NO.



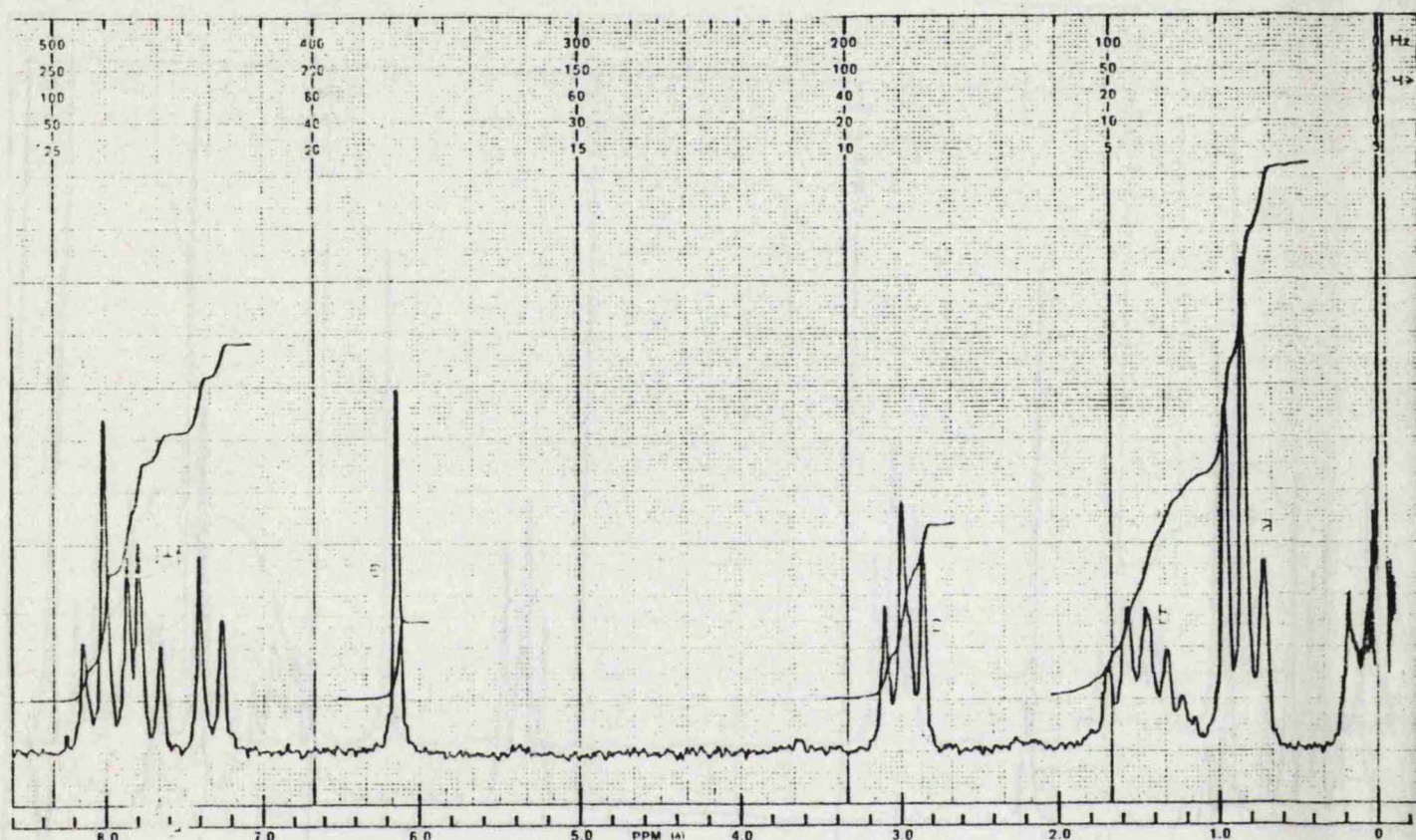
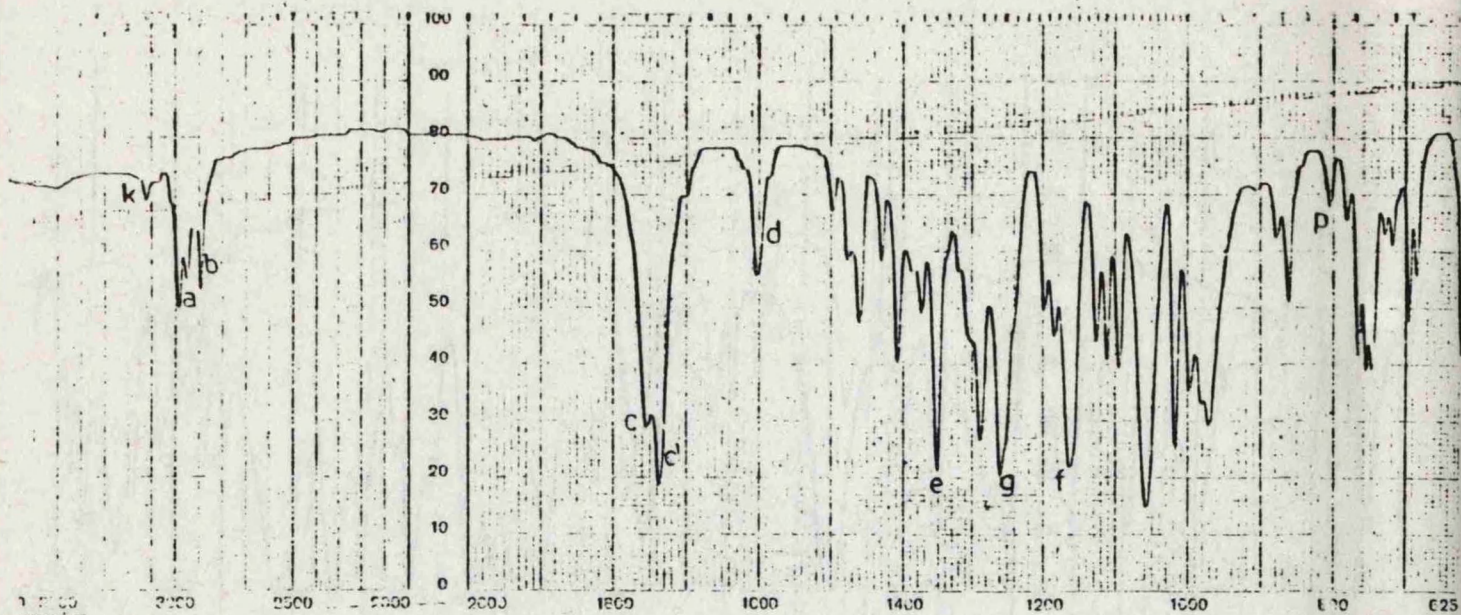
SWEEP OFFSET(Hz): 0 SPECTRUM AMPLITUDE: 3.2 x 10 INTEGRAL AMPLITUDE: 7 SPINNING RATE(RPS): 40		MANUAL SWEEP TIME(SEC): 4.5 SWEEP WIDTH(Hz): 2.0 x 10 FILTER: 1 2 3 4 5 6 7 8 RF POWER LEVEL:		AUTO X (250) (500) (1) (0.5)		SAMPLE: III-5 SOLVENT	<chem>CC(C)N(S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C(=O)OCC(=O)c2ccccc2Cl)</chem> a b c d e f
--	--	---	--	--	--	-----------------------------	---

DATE: 13-X-77 OPERATOR: SPECTRUM NO.



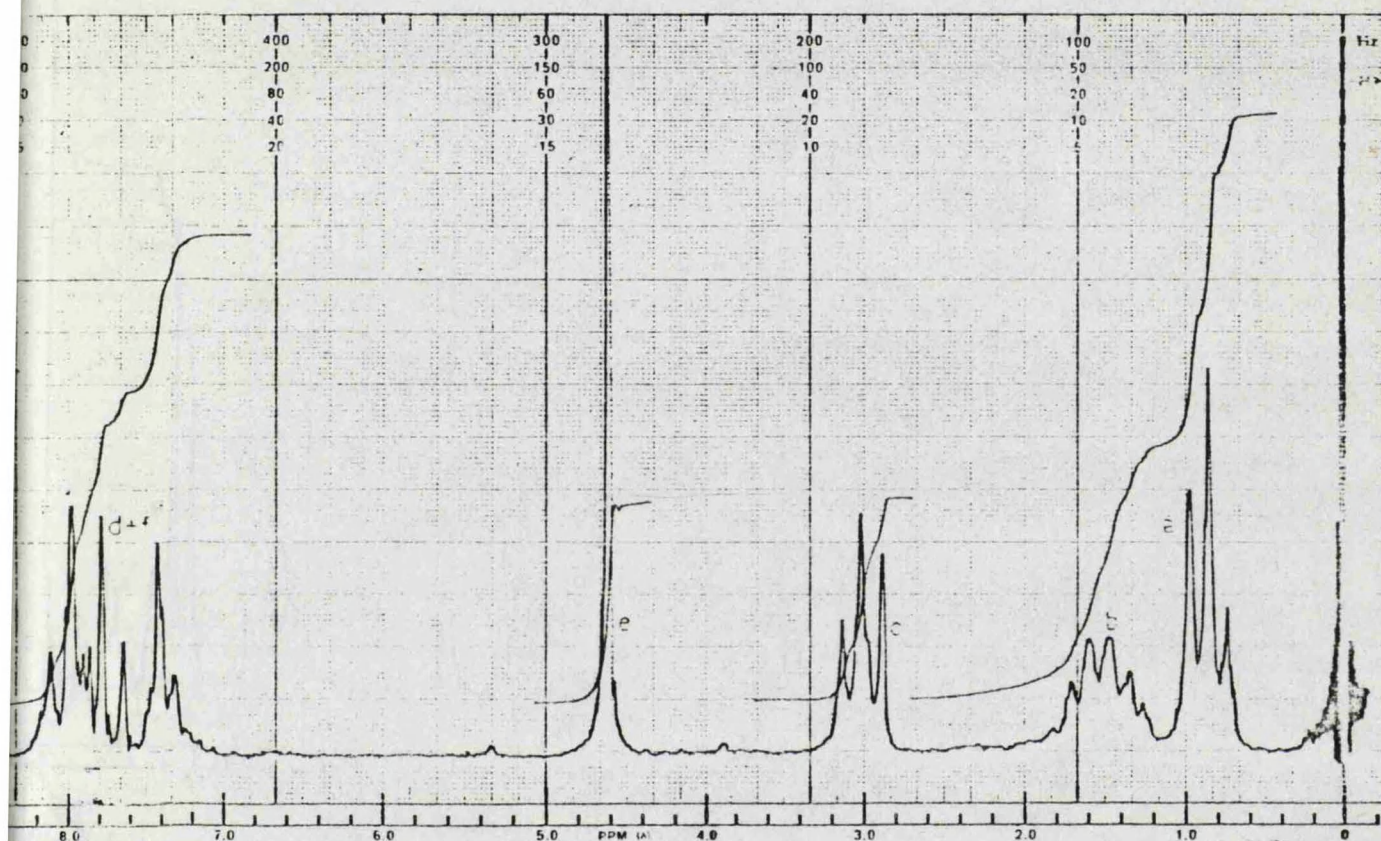
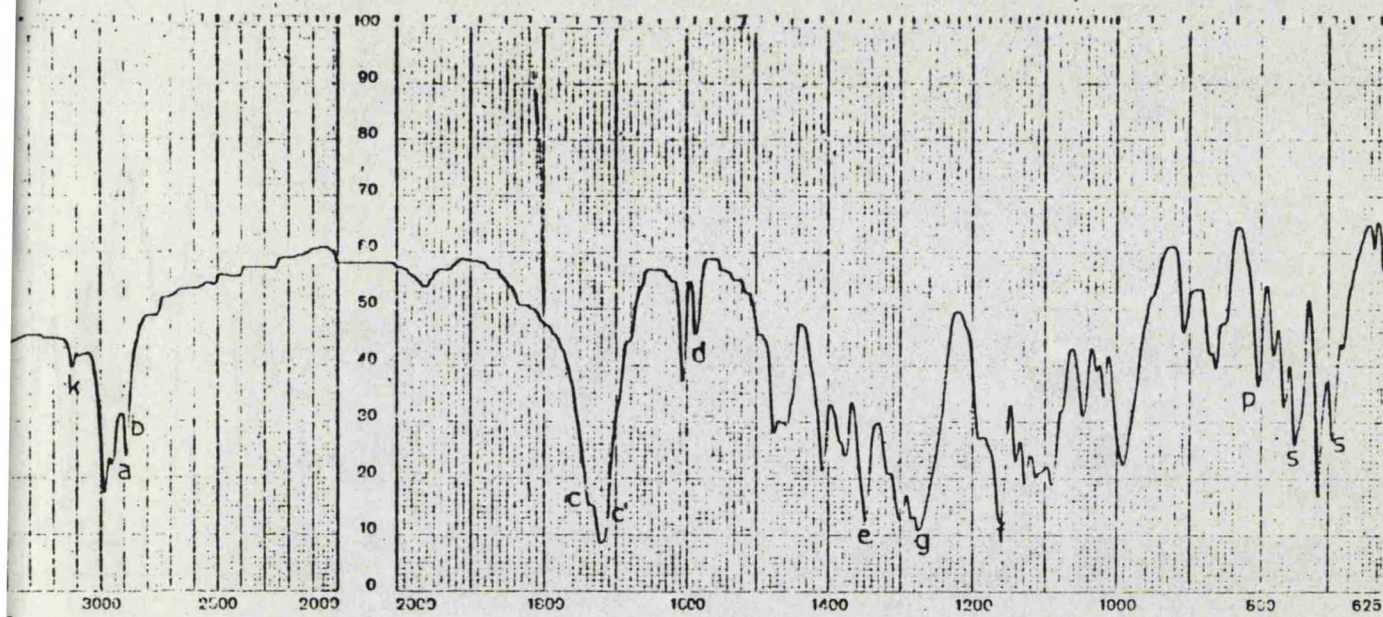
SWEEP OFFSET(Hz)	0	MANUAL	AUTO X	SAMPLE	<chem>CCCCN(S(=O)(=O)c1ccc(cc1)COC(=O)Cc2ccccc2Cl)</chem>
SPECTRUM AMPLITUDE	32.50	SWEEP TIME(SEC)	(250)	111-6	
INTEGRAL AMPLITUDE	5	SWEEP WIDTH(Hz)	(500)		
SPINNING RATE(RPS)	42	FILTER	(2)		
		RF POWER LEVEL	(05)	SOLVENT	

DATE: 27-V-77 OPERATOR: SPECTRUM NO:



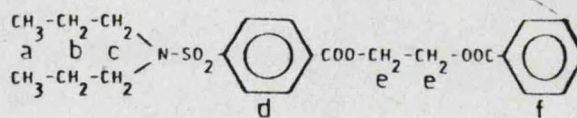
SWEEP OFFSET(Hz): 0 SPECTRUM AMPLITUDE: 2.0 x 100 INTEGRAL AMPLITUDE: 6 SPINNING RATE(RPS): 46		MANUAL SWEEP TIME(SEC): 1.0 SWEEP WIDTH(Hz): 100 FILTER: 100 RF POWER LEVEL: 0.00		AUTO (750) (500) (2) (05)	SAMPLE: H-7 SOLVENT:	<chem>CCCCN(S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C(=O)OCC(=O)c2ccc(cc2)Cl)</chem> a b c d e f
---	--	---	--	---------------------------------------	----------------------------	--

DATE: 2-11-77 OPERATOR: SPECTRUM NO.



P OFFSET(Hz): 0
 TRUM AMPLITUDE: 3 x 10
 GRAL AMPLITUDE: 3
 NING RATE(RPS): 46
 MANUAL
 SWEEP TIME(SEC):
 SWEEP WIDTH(Hz):
 FILTER: 1 2 3 4 5 6 7 8
 RF POWER LEVEL:

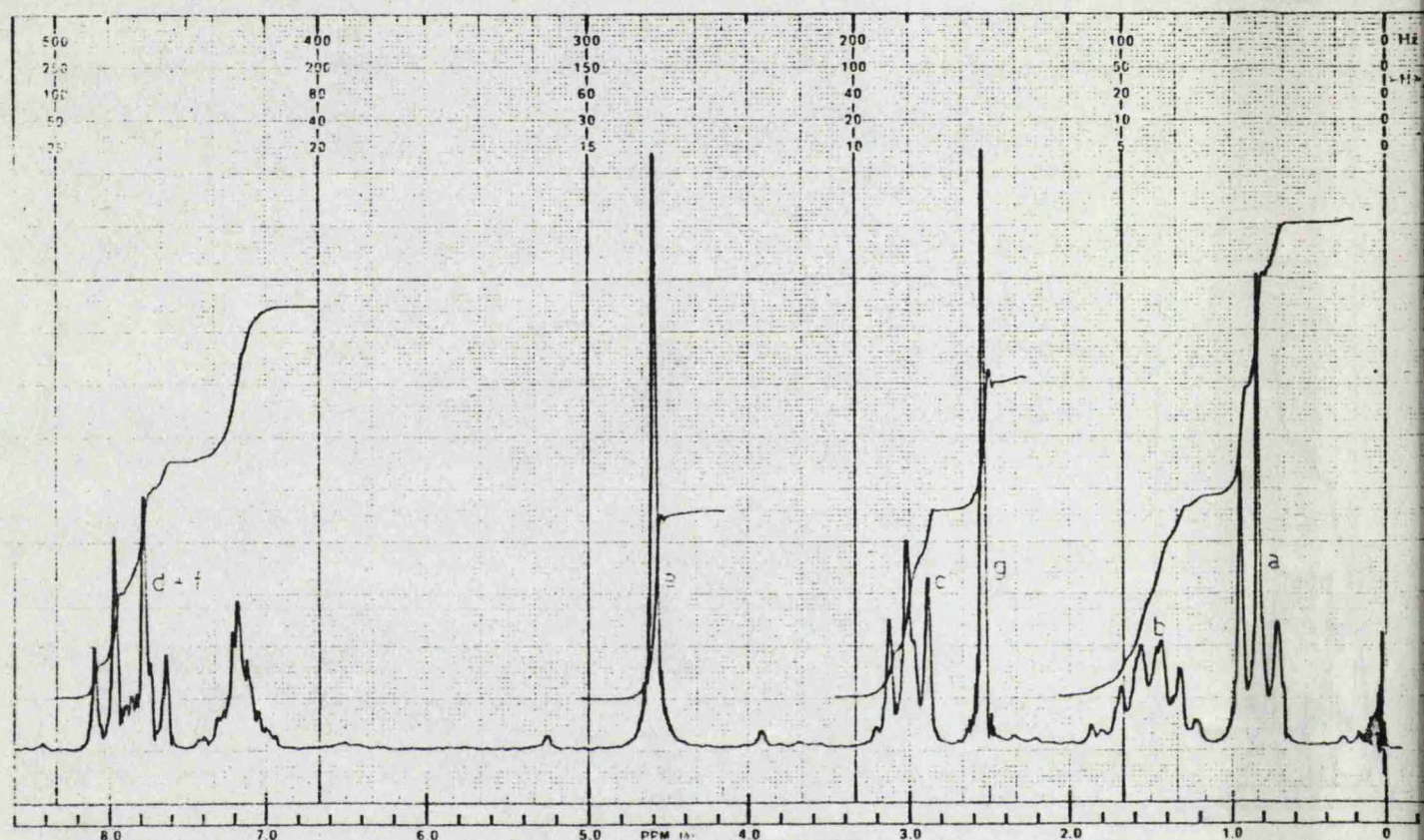
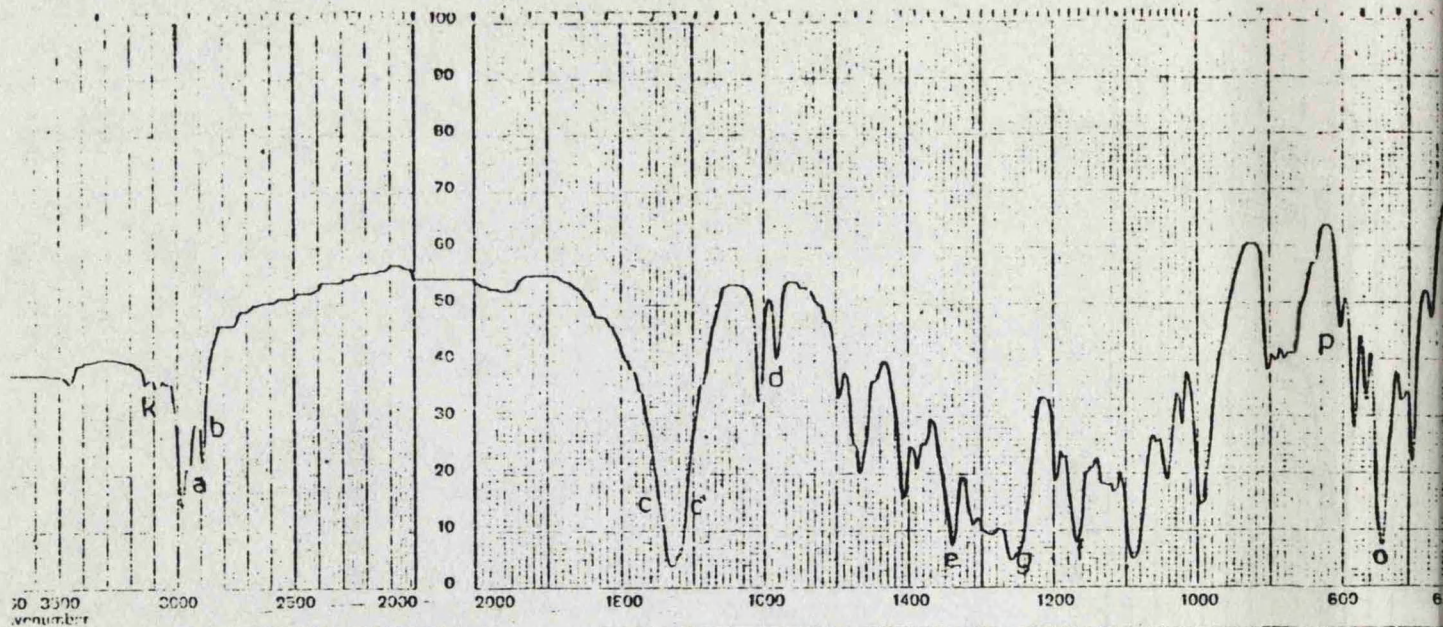
AUTO X
 (250)
 (500)
 (2)
 (0.05)
 SAMPLE
 IV-1
 SOLVENT



DATE: 14-X-77

OPERATOR:

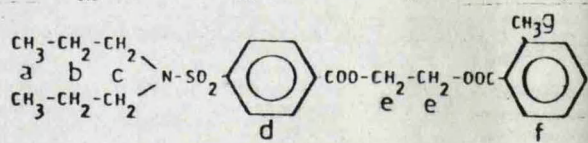
SPECTRUM NO



SWEEP OFFSET(Hz) 0
 SPECTRUM AMPLITUDE 16 X 10
 INTEGRAL AMPLITUDE 1
 SPINNING RATE(RPS) 4.2

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC) 120
 SWEEP WIDTH(Hz) 10000
 FILTER 1
 RF POWER LEVEL

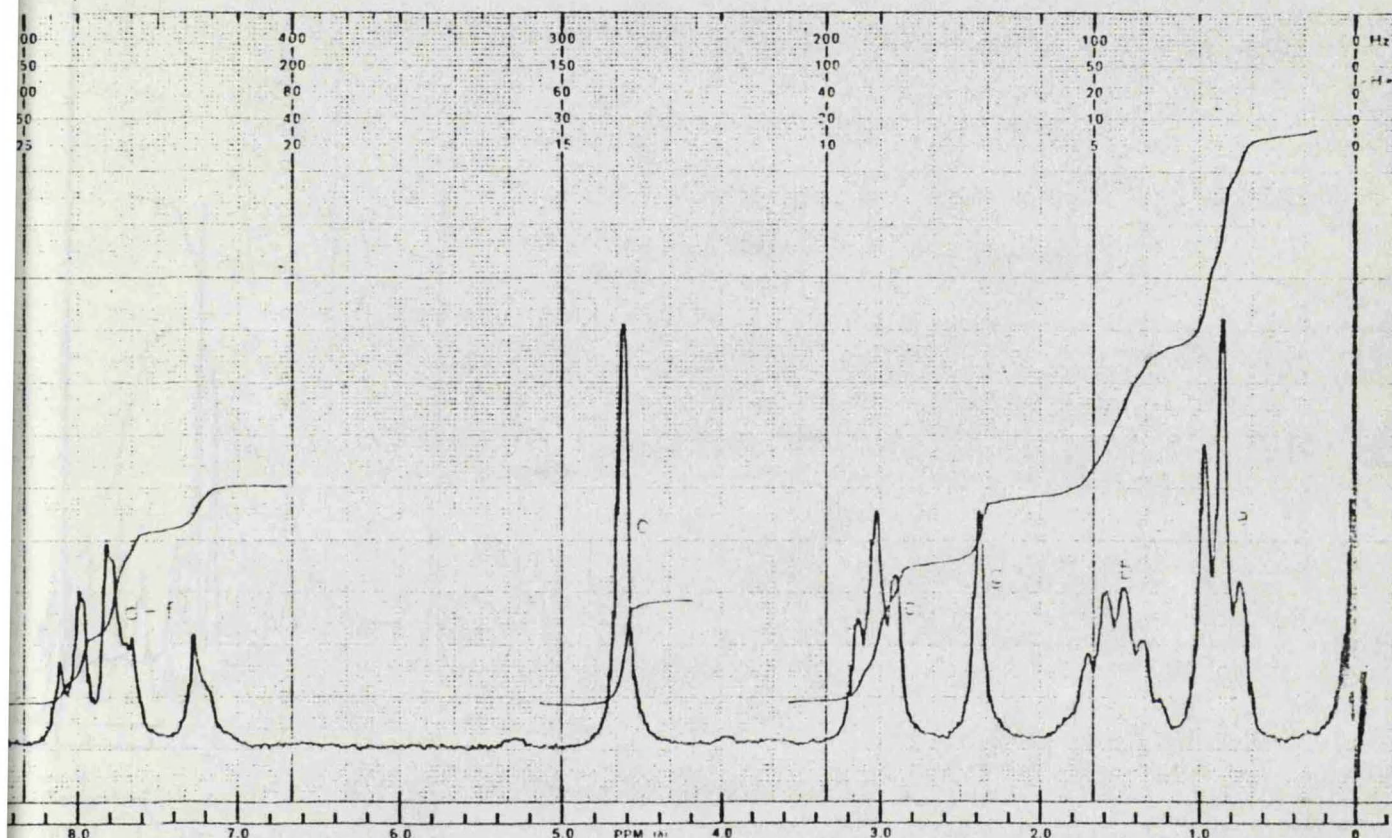
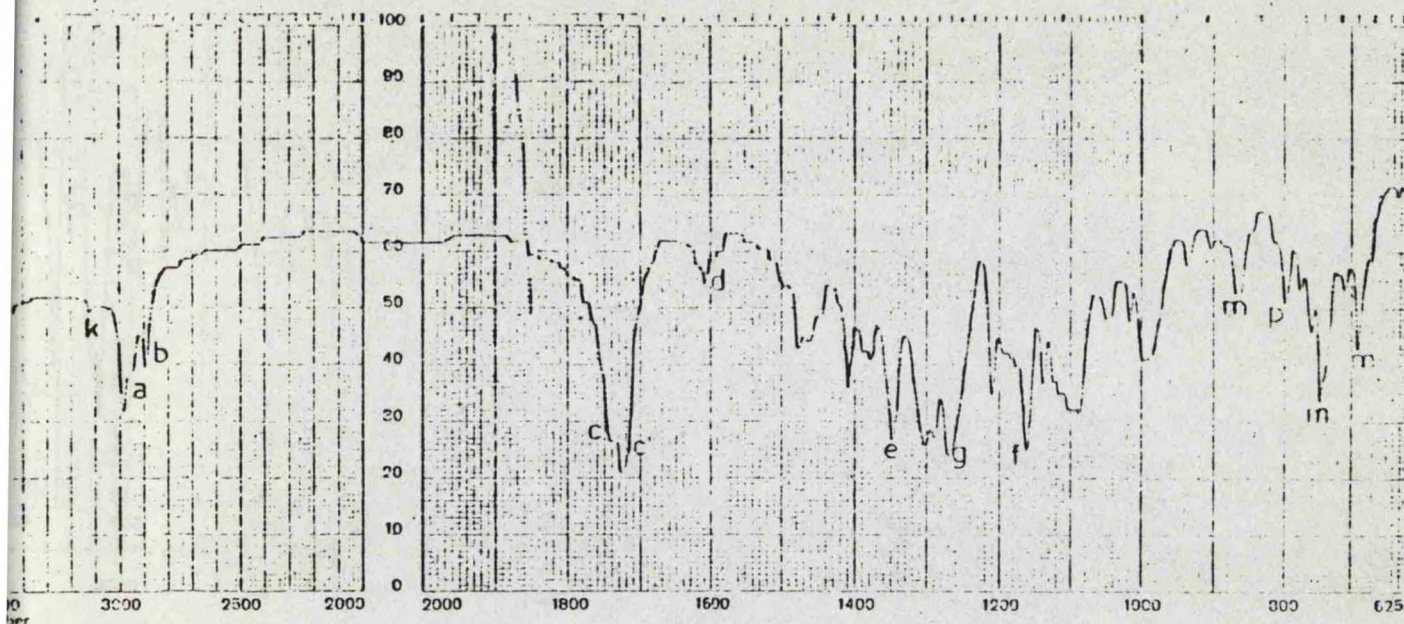
AUTO X
 (250)
 (500)
 (2)
 (0.5)
 SAMPLE IV-2
 SOLVENT



DATE: 19-XII-77

OPERATOR

SPECTRUM NO.

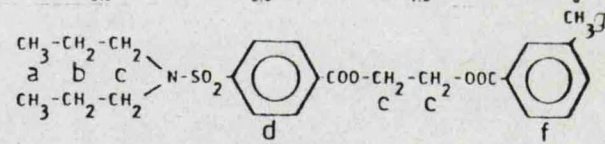


PHASE OFFSET (Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 4.0 x 10
 INTEGRAL AMPLITUDE: 3
 SCANNING RATE (RPS): 412

MANUAL
 SWEEP TIME (SEC): 1.00
 SWEEP WIDTH (Hz): 10000.00
 FILTER: 10000.00
 RF POWER LEVEL: 100.00

AUTO X
 (1250)
 (5000)
 (2)
 (05)

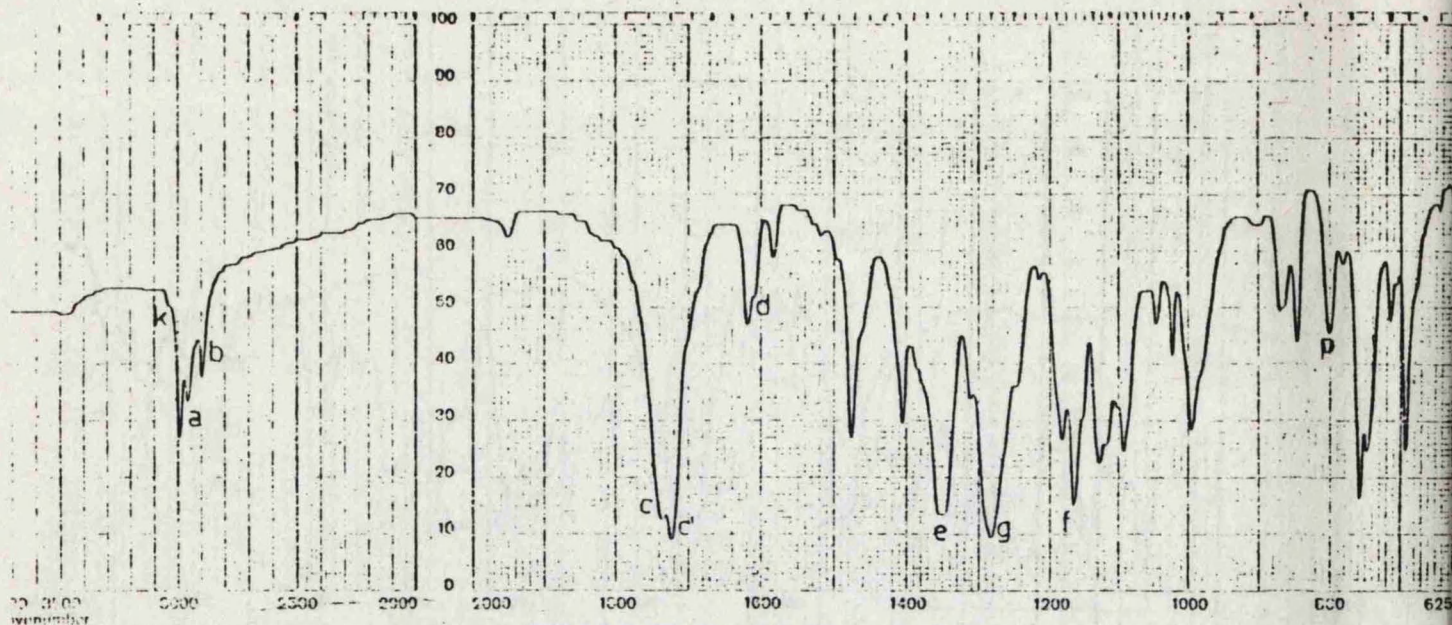
SAMPLE
 IV-3
 SOLVENT



DATE: 21-11-77

OPERATOR:

SPECTRUM NO.

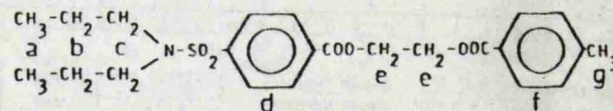


SWEEP OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 25 x 10
 INTEGRAL AMPLITUDE: 2
 SPINNING RATE(RPS): 40

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC): 0.15
 SWEEP WIDTH(Hz): 10000
 FILTER: 10000
 RF POWER LEVEL: 100

AUTO X
 (750)
 (500)
 (2)
 (05)

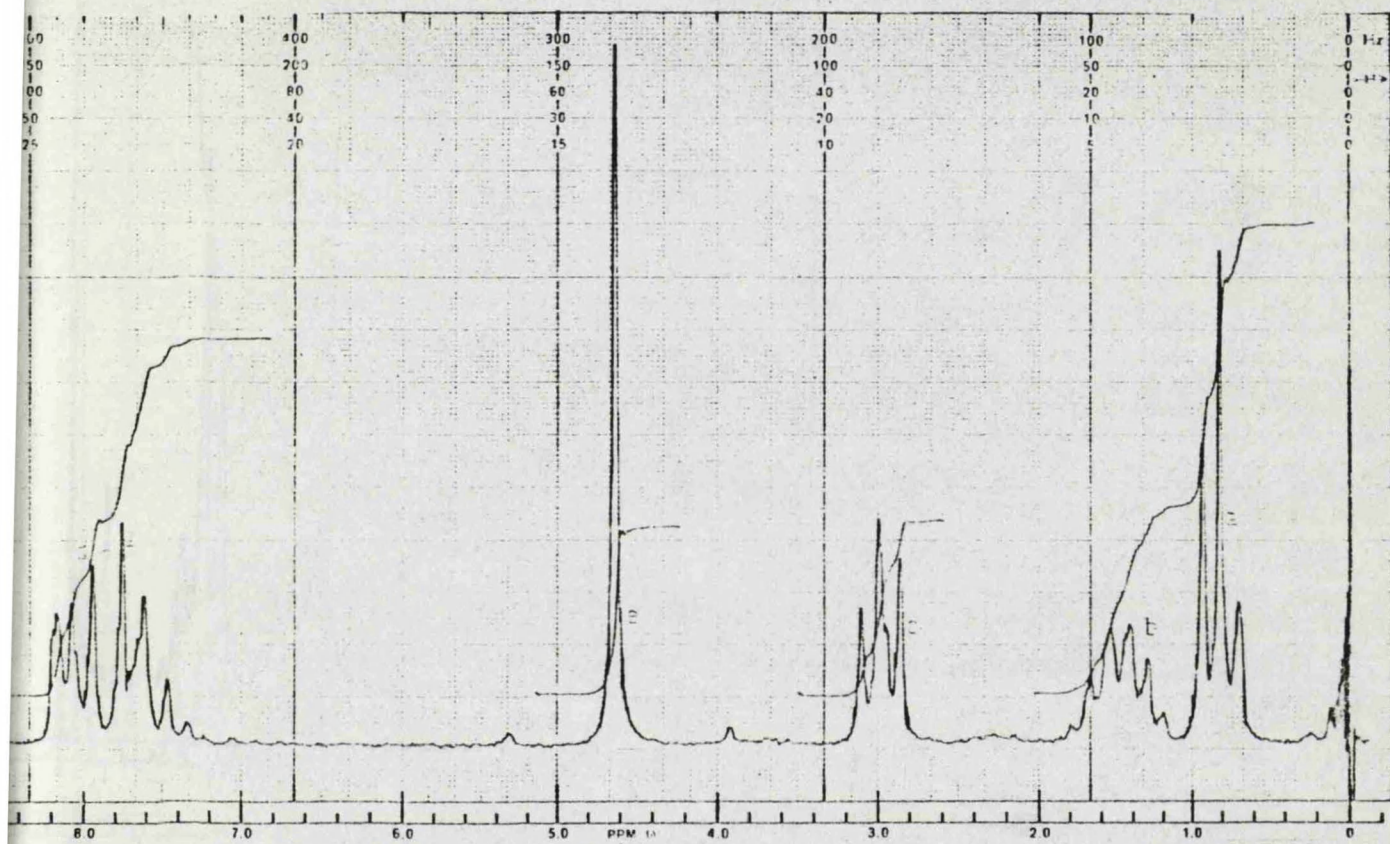
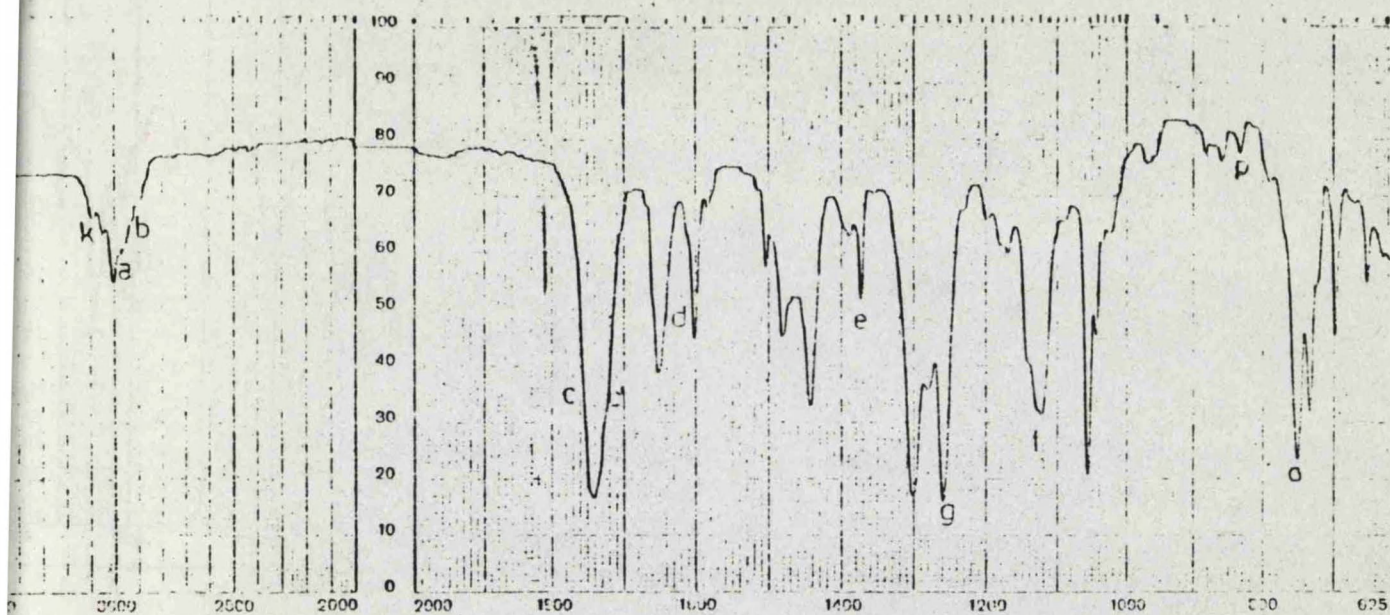
SAMPLE:
 IV-4
 SOLVENT



DATE: 8-1-37

OPERATOR:

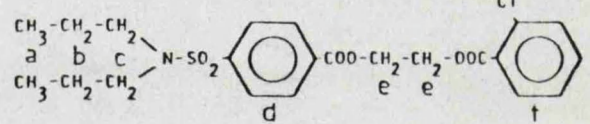
SPECTRUM NO.



DEEP OFFSET (Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 32 x 10
 INTEGRAL AMPLITUDE: 7
 SCANNING RATE (RPS): 44

MANUAL
 SWEEP TIME (SEC): 0.1
 SWEEP WIDTH (Hz): 10000
 FILTER: 1
 RF POWER LEVEL: 10

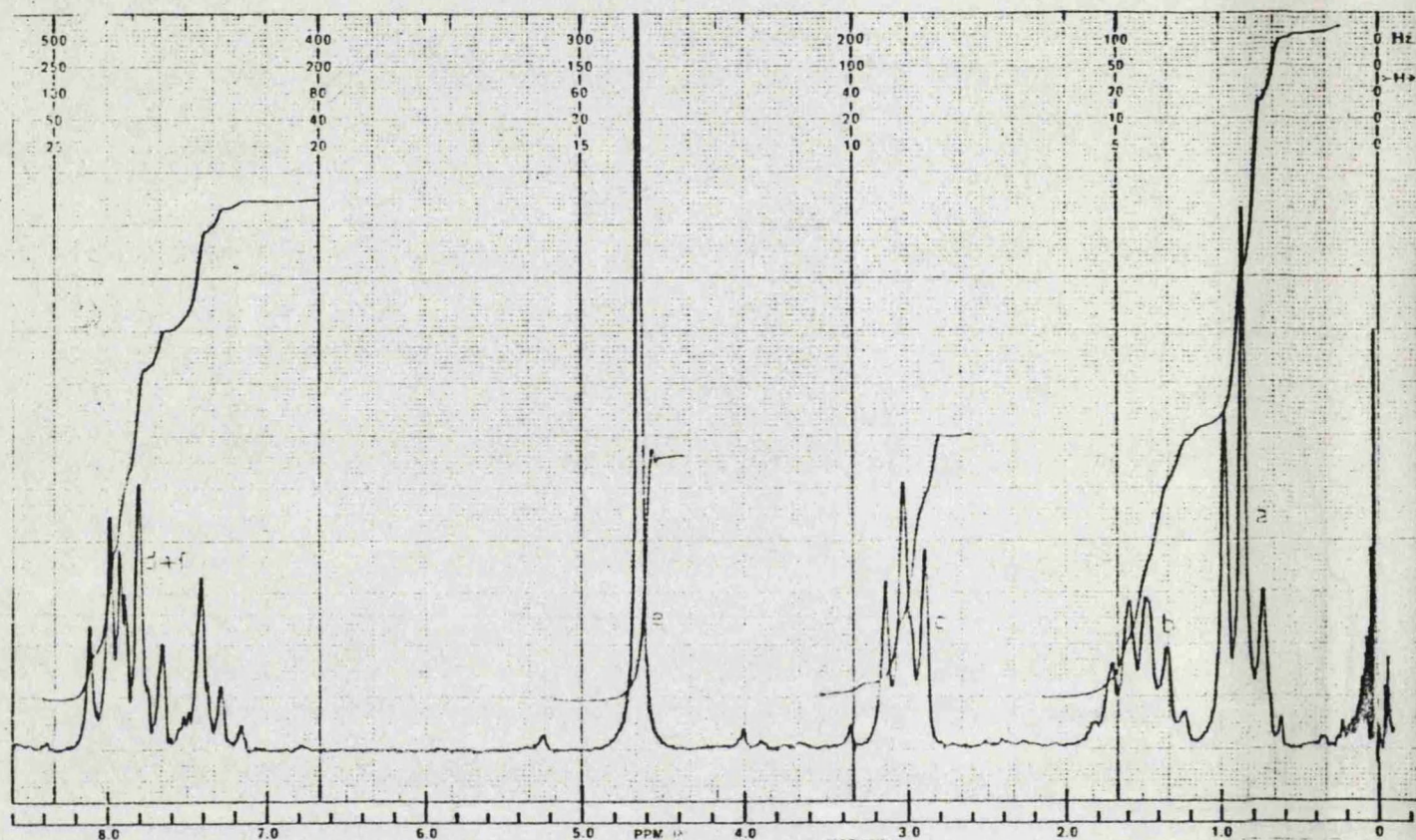
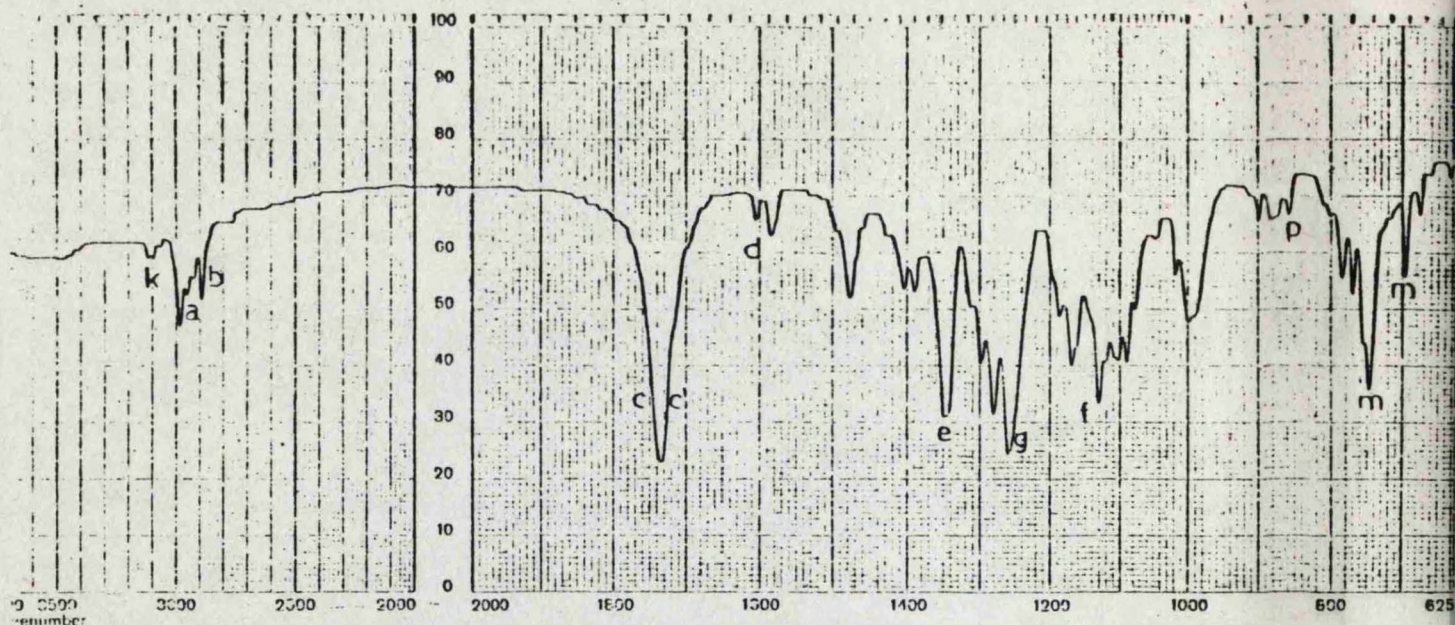
AUTO X
 (750)
 (500)
 (2)
 (0.5)
 SAMPLE
 IV-5
 SOLVENT



DATE: 19-XII-77

OPERATOR:

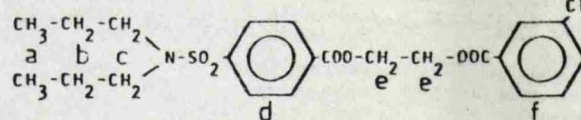
SPECTRUM NO



SWEEP OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 32 x 10
 INTEGRAL AMPLITUDE: 2
 SPINNING RATE(RPS): 40

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC): 120
 SWEEP WIDTH(Hz): 10000
 FILTER: 10000
 RF POWER LEVEL: 100

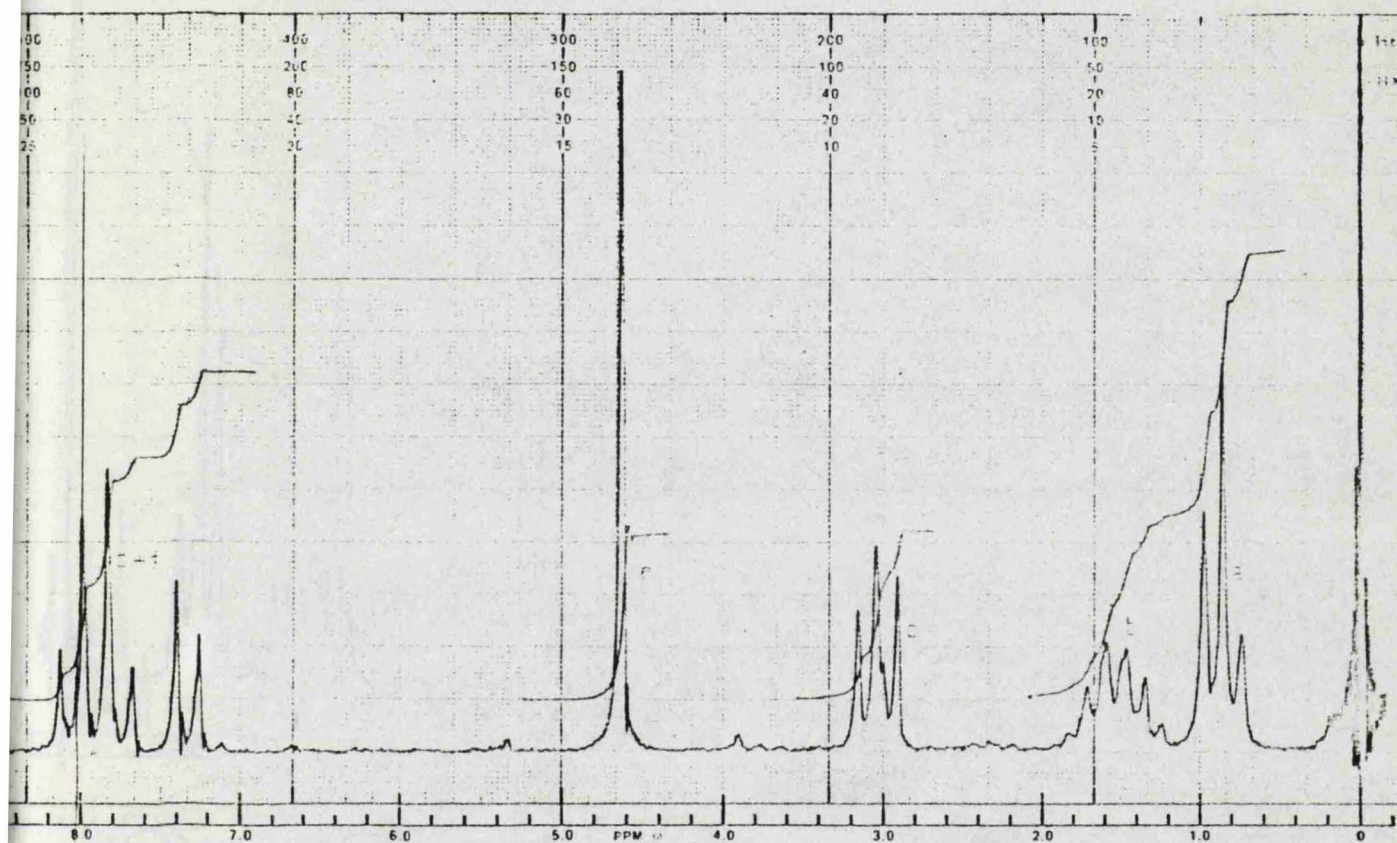
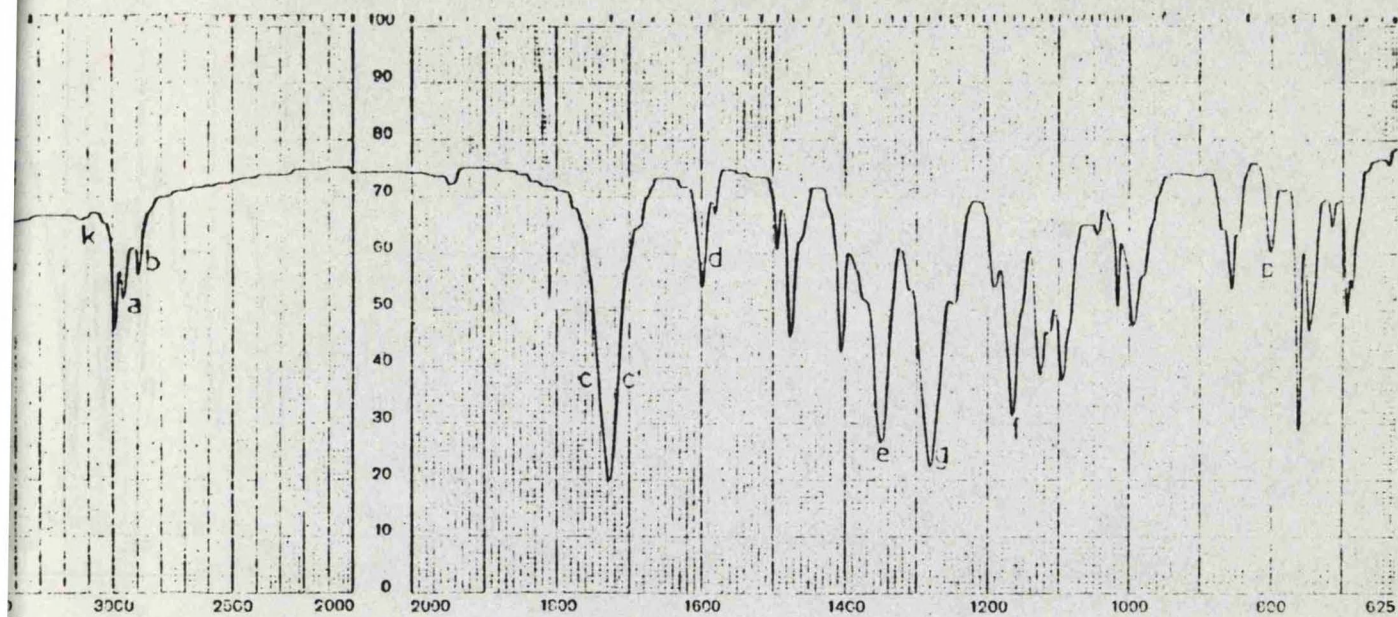
AUTO X
 (250)
 (500)
 (2)
 (05)
 SAMPLE
 IV-6
 SOLVENT



DATE: 2-11-77

OPERATOR:

SPECTRUM NO.



DEEP OFFSET(Hz) 0
 SPECTRUM AMPLITUDE 32x10
 INTEGRAL AMPLITUDE 5
 SCANNING RATE(RPS) 44

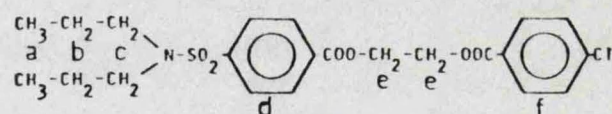
MANUAL
 SWEEP TIME(SEC) 1.00
 SWEEP WIDTH(Hz) 10000
 FILTER 4-5-7-8
 RF POWER LEVEL

AUTO X
 (250)
 (500)
 (2)
 (0.05)

SAMPLE

IV-7

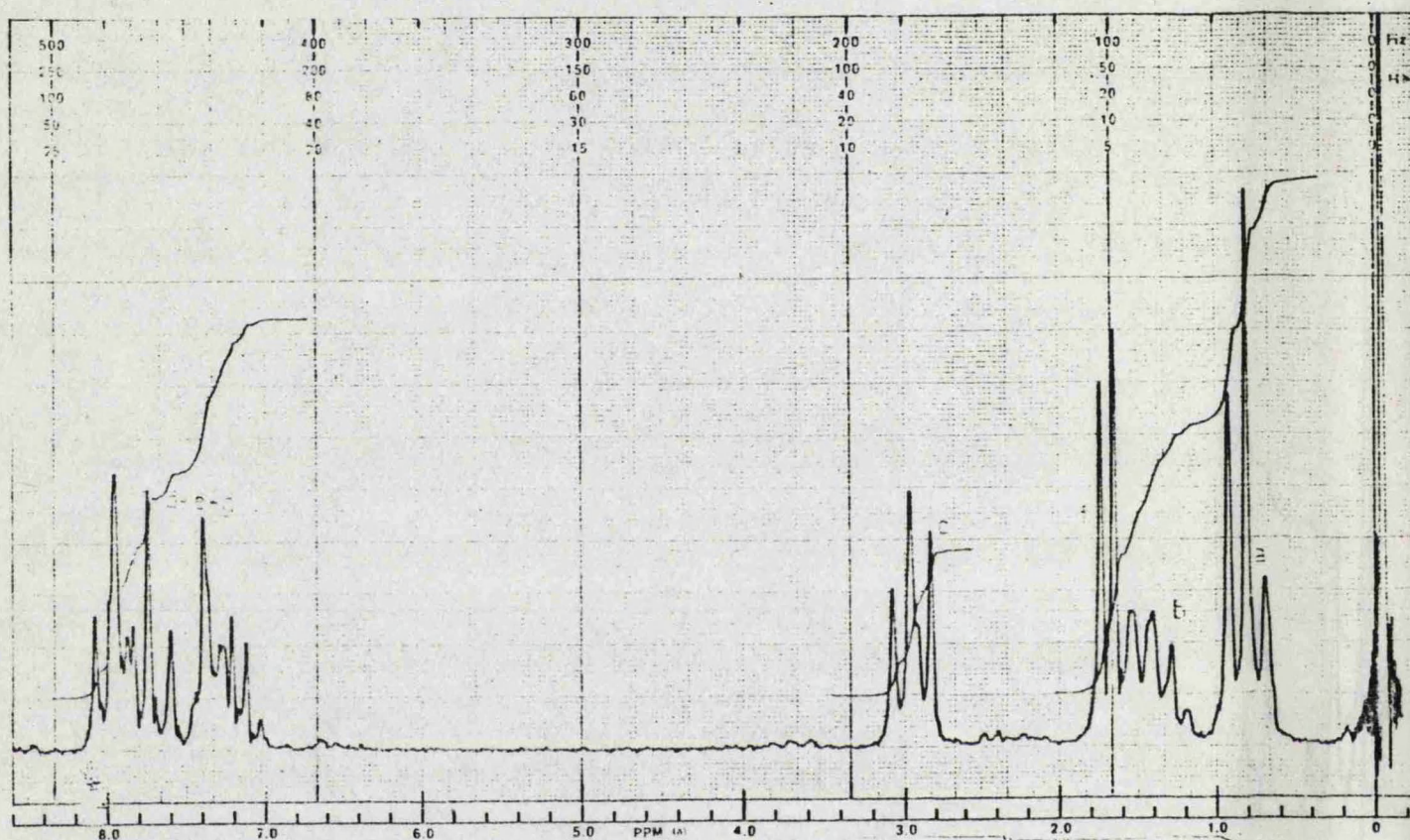
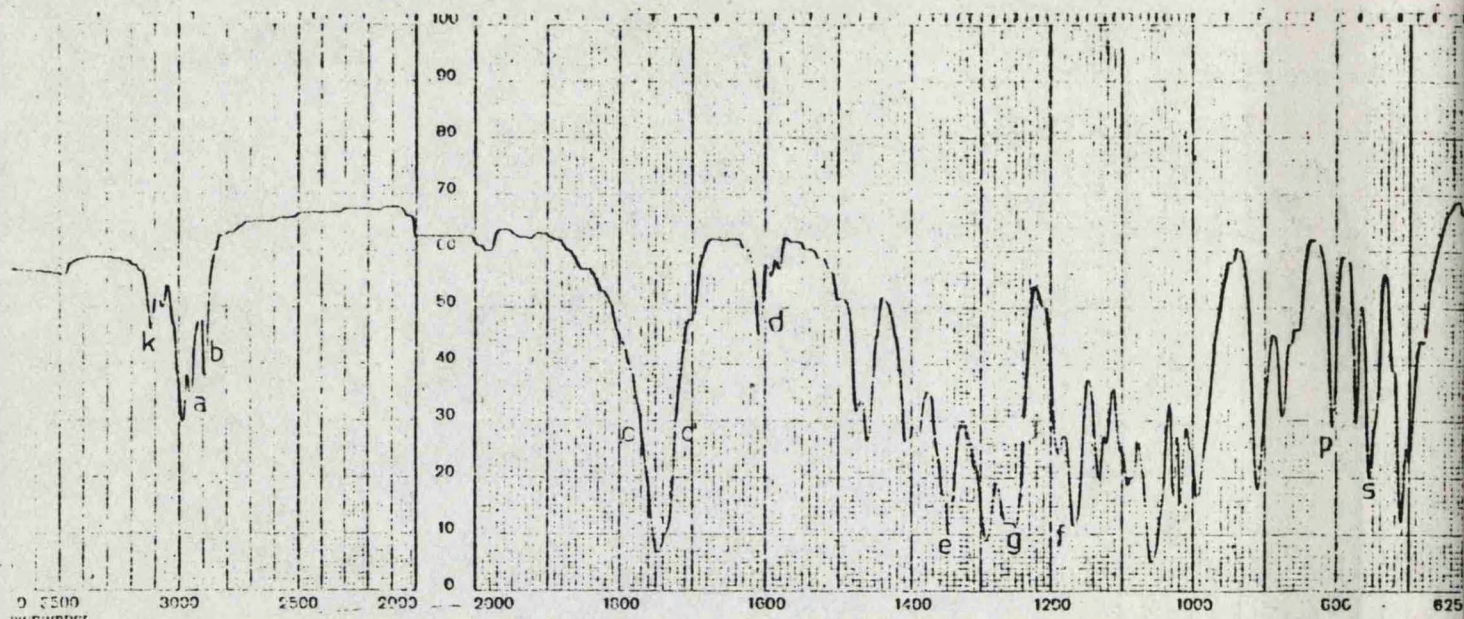
SOLVENT

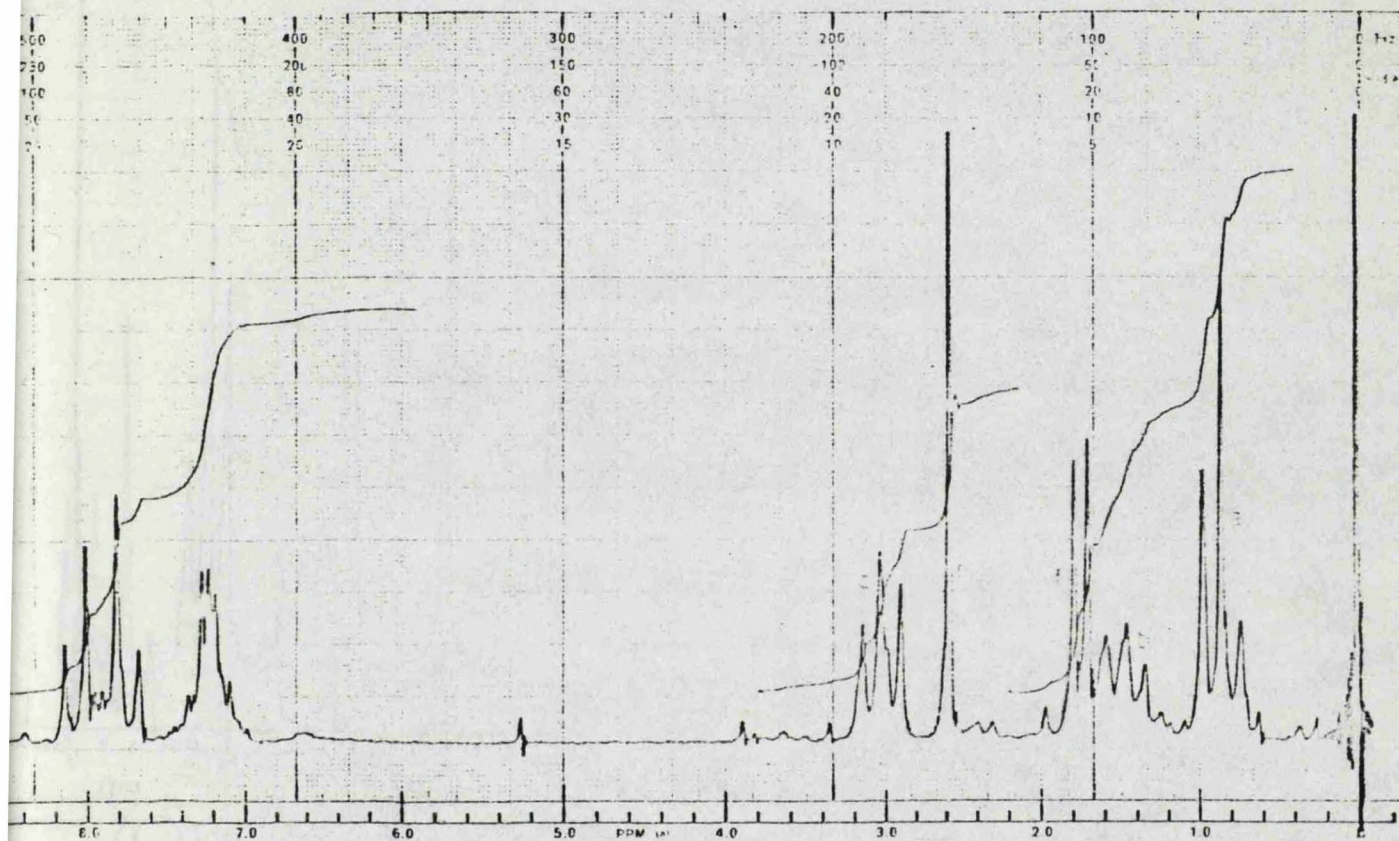
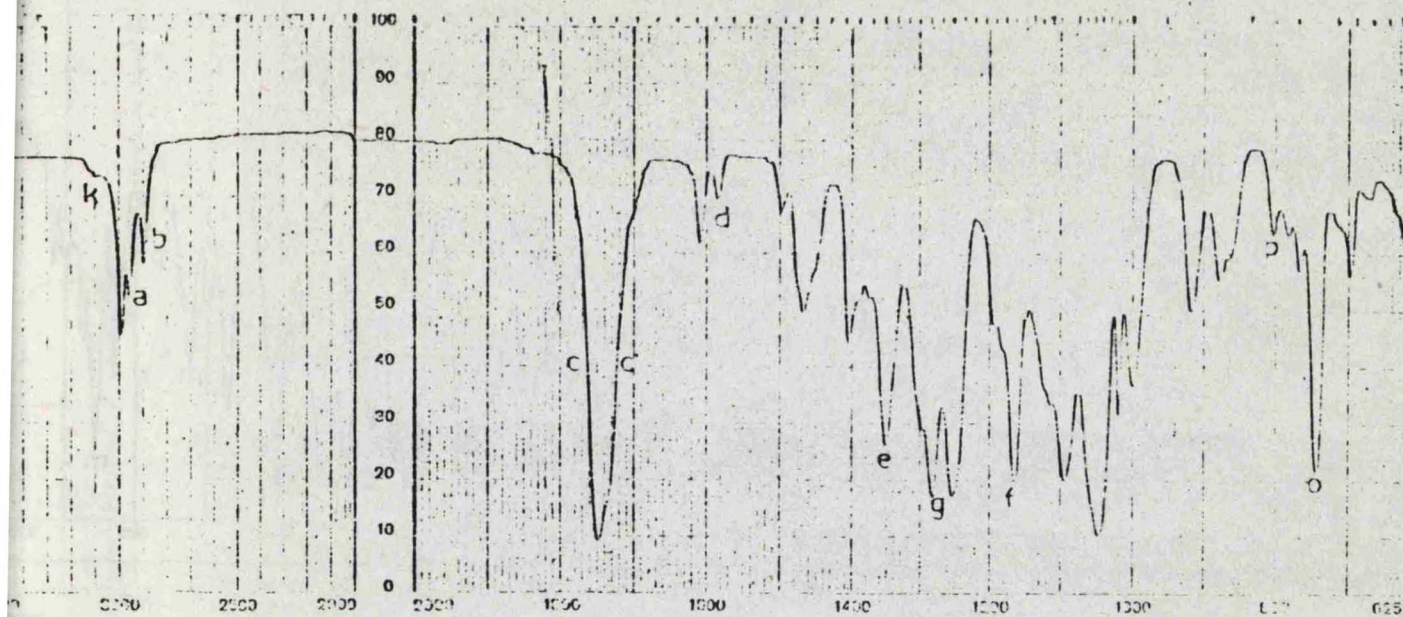


DATE: 2-11-77

OPERATOR:

SPECTRUM NO



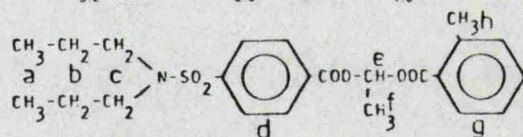


DEEP OFF SET (Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 16 x 10
 INTEGRAL AMPLITUDE: 5
 SCANNING RATE (RPS): 40

MANUAL
 SWEEP TIME (SEC): 1.20
 SWEEP WIDTH (Hz): 1000
 FILTER: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 RF POWER LEVEL:

AUTO X
 (250)
 (500)
 (2)
 (05)

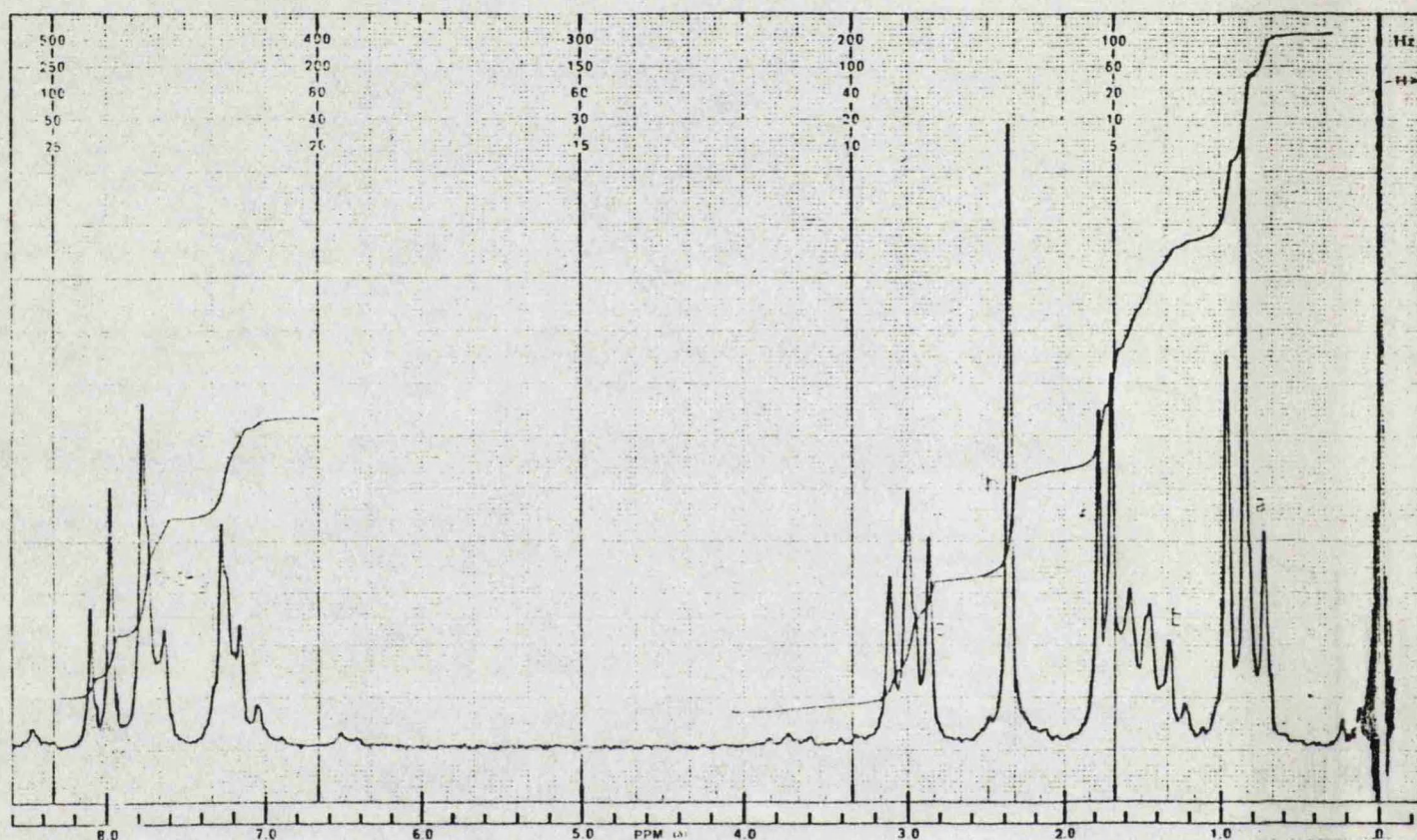
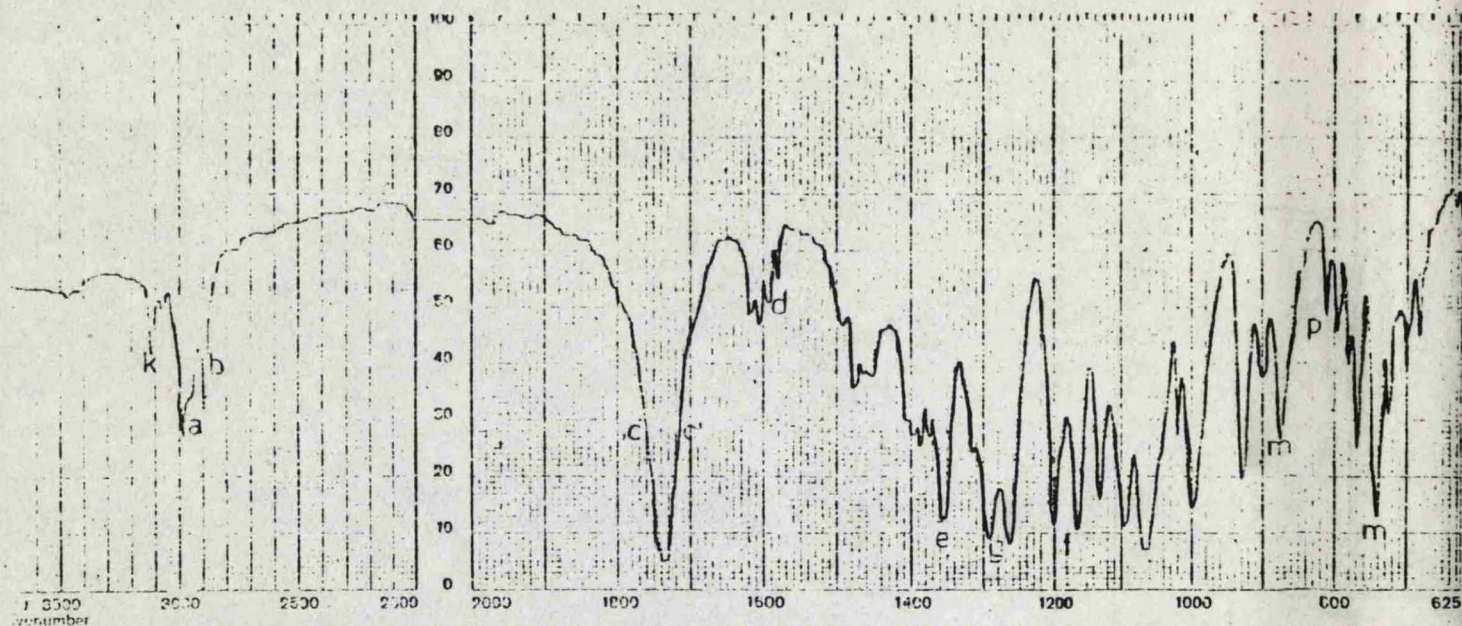
SAMPLE
 V-2
 SOLVENT



DATE: 20-1-78

OPERATOR:

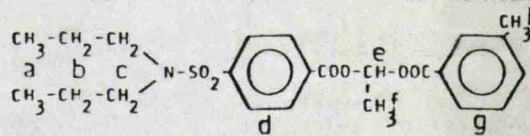
SPECTRUM NO



SWEEP OFFSET(Hz) 0
 SPECTRUM AMPLITUDE 3-510
 INTEGRAL AMPLITUDE 4
 SPINNING RATE(RPS) 46

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC) 1.00
 SWEEP WIDTH(Hz) 10.00
 FILTER 1000
 RF POWER LEVEL 10.00

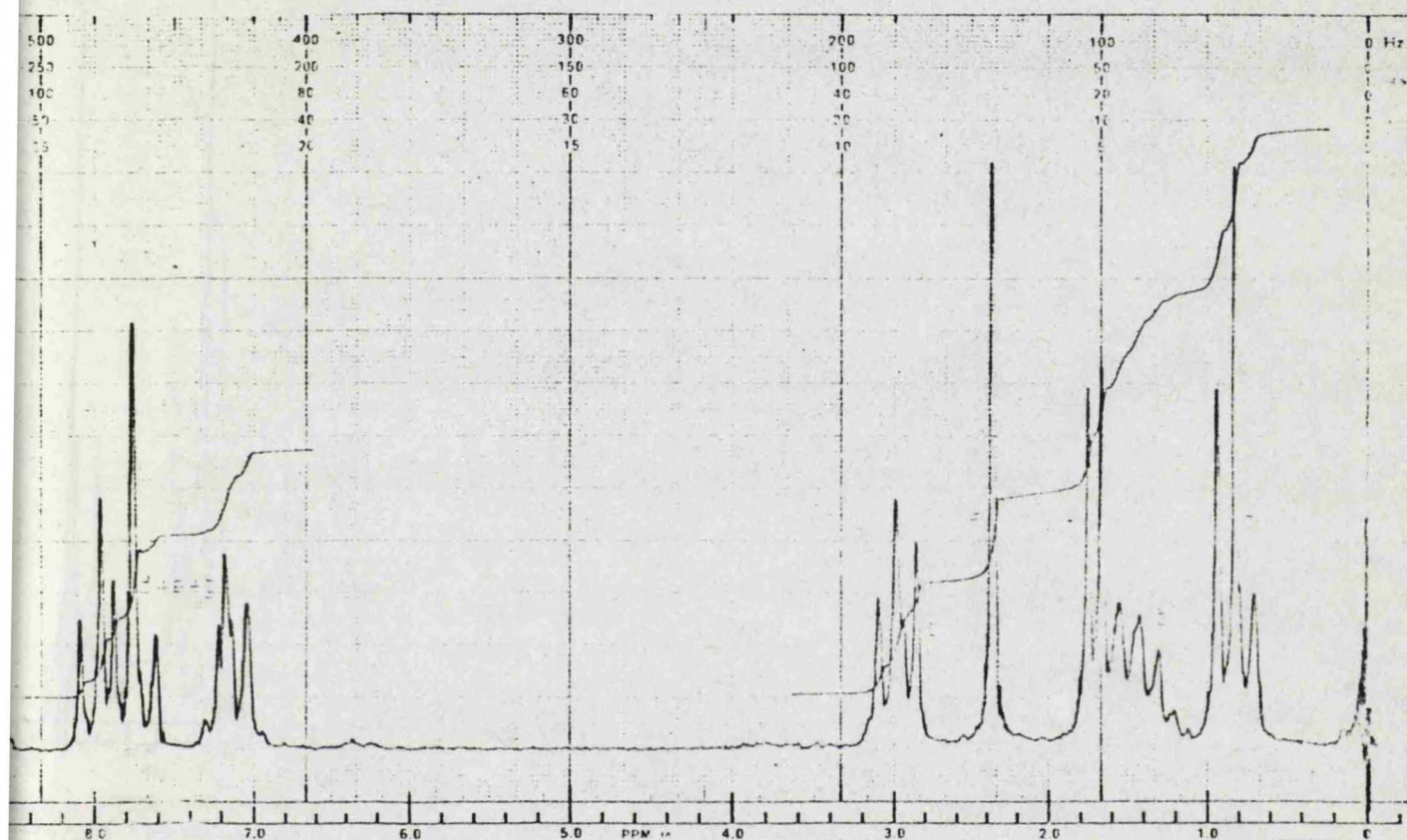
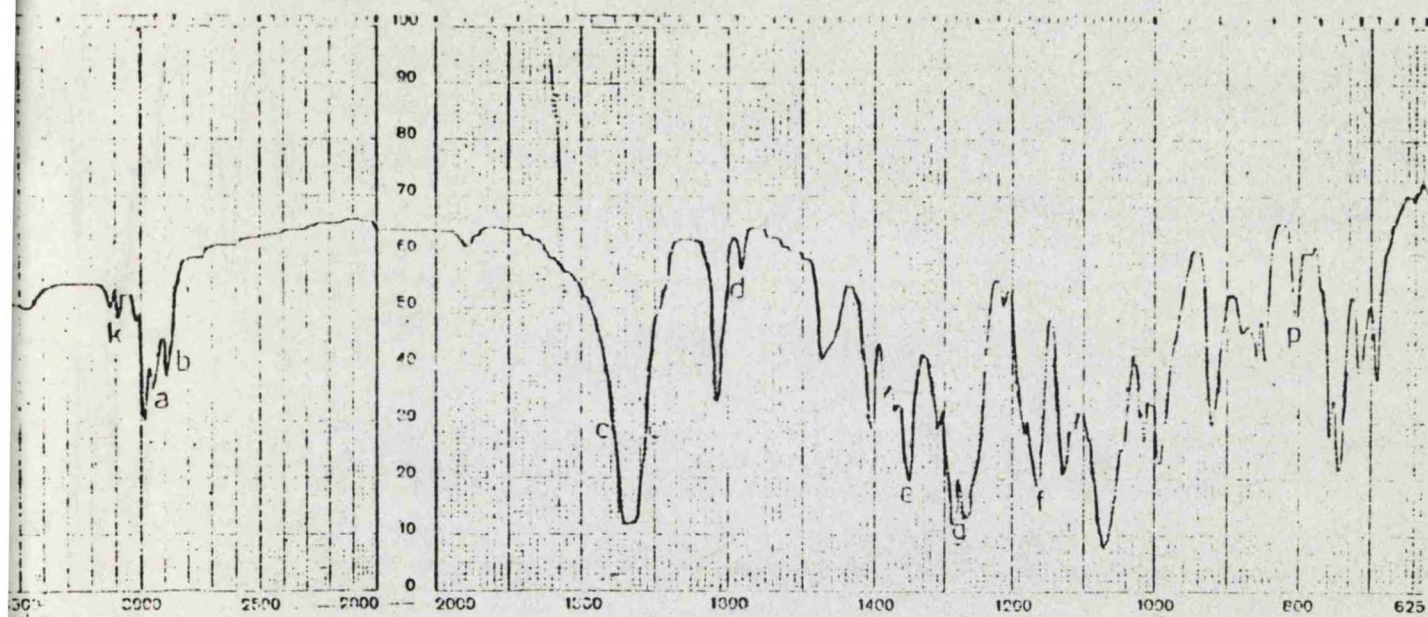
AUTO X
 (250)
 (500)
 (2)
 (05)
 SAMPLE V-3
 SOLVENT



DATE 21-11-78

OPERATOR:

SPECTRUM NO.



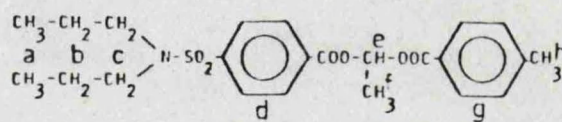
SWEEP OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 5000
 INTEGRAL AMPLITUDE: 4
 PINNING RATE(RPS): 50

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC):
 SWEEP WIDTH(Hz):
 FILTER:
 RF POWER LEVEL:

AUTO X
 (250)
 (500)
 (2)
 (05)

SAMPLE
 V-4

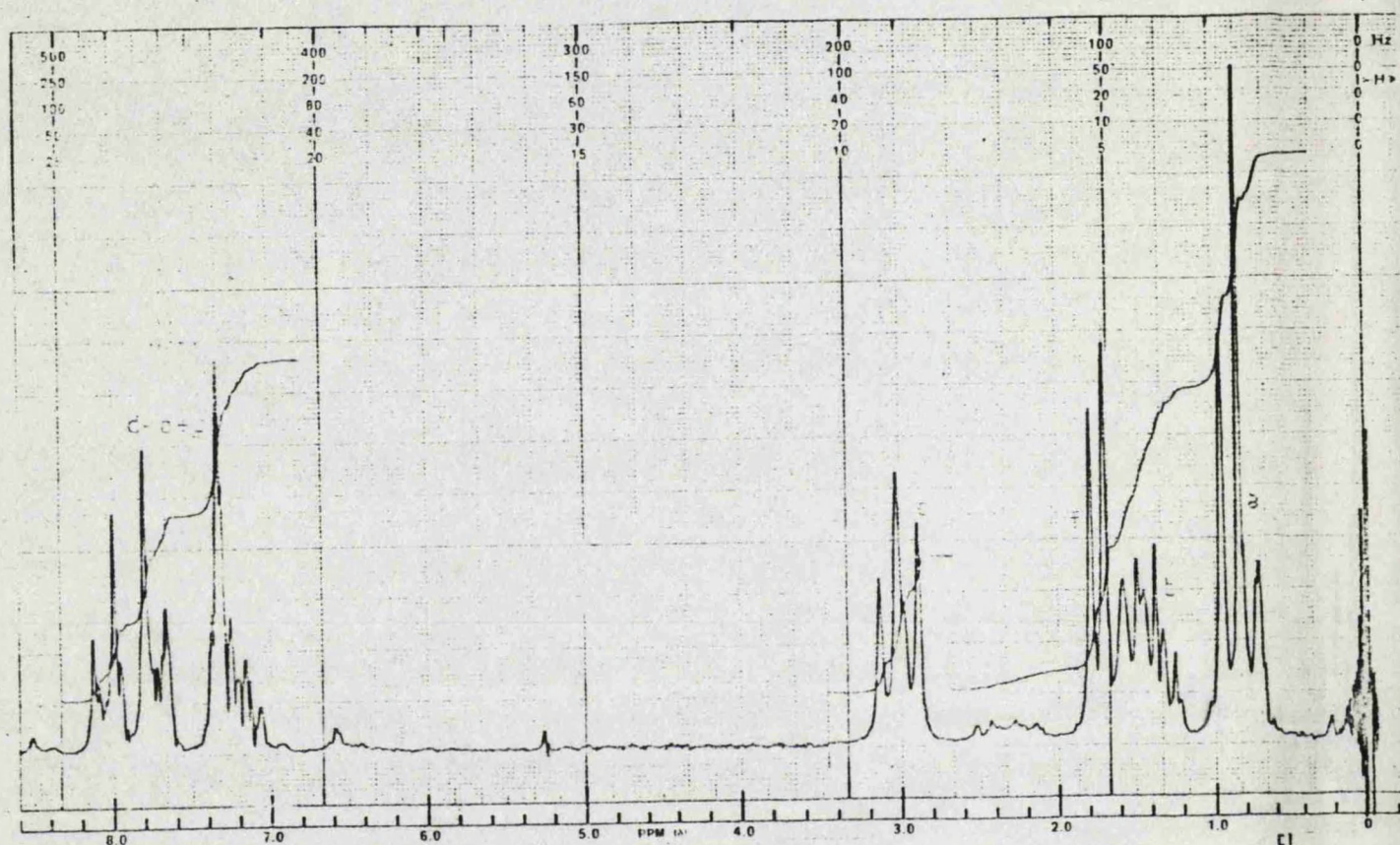
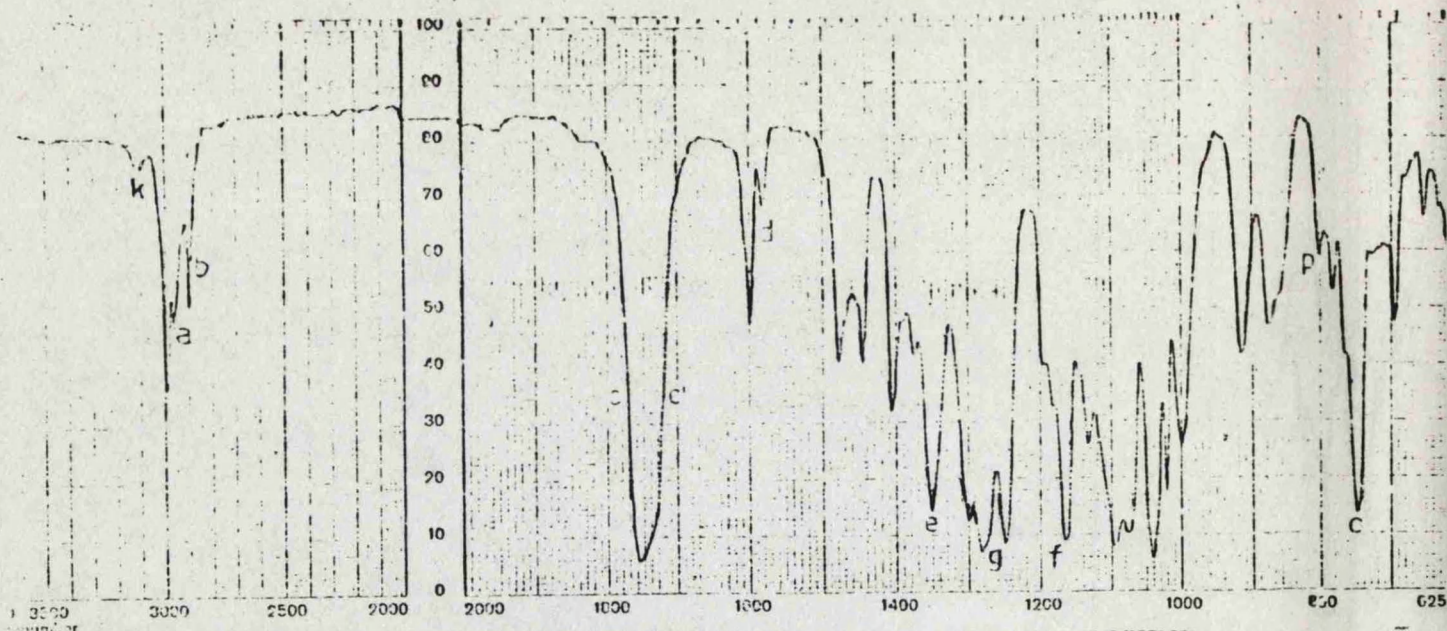
SOLVENT



DATE: 2/11/72

OPERATOR:

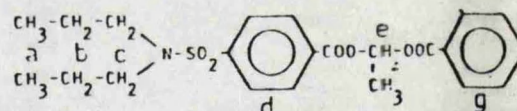
SPECTRUM NO.



SWEEP OFFSET(Hz) 0
 SPECTRUM AMPLITUDE 20 X 10
 INTEGRAL AMPLITUDE 5
 SPINNING RATE(RPS) 48

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC) 1.00
 SWEEP WIDTH(Hz) 10000
 FILTER 00000000
 RF POWER LEVEL 100

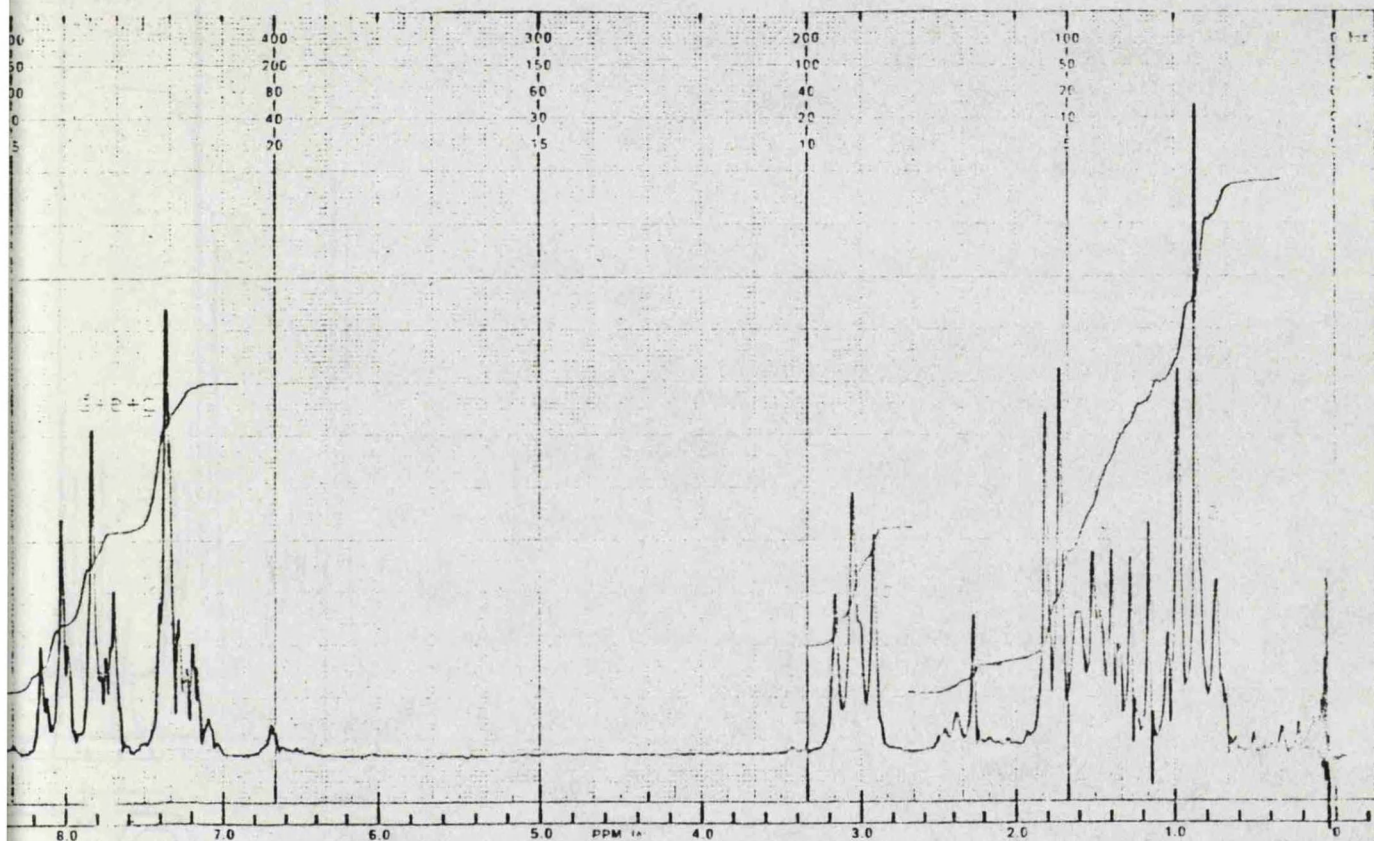
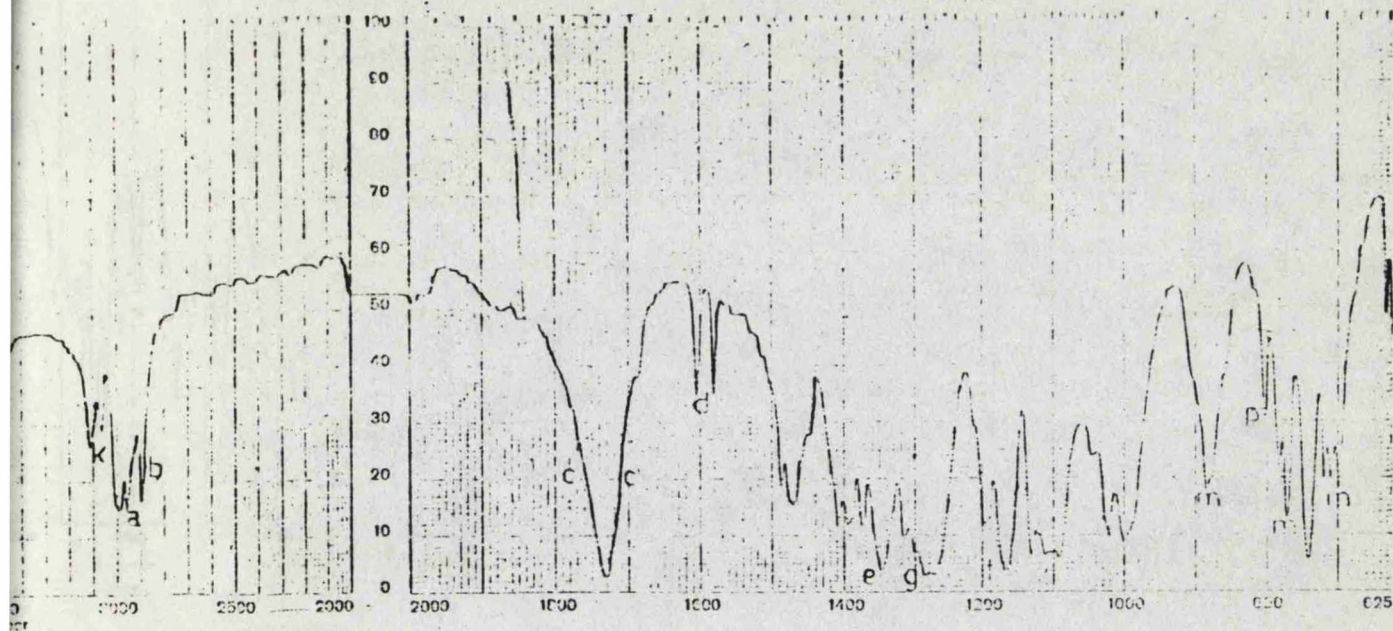
AUTO X
 (250)
 (500)
 (2)
 (05)
 SAMPLE
 V-5
 SOLVENT



DATE: 8-11-78

OPERATOR: _____

SPECTRUM NO. _____

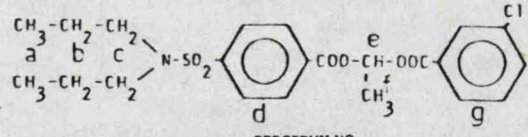


P OFFSET (Hz) 0
 TRUM AMPLITUDE 20.10
 GRAL AMPLITUDE 4
 VING RATE (PPS) 40

MANUAL
 SWEEP TIME (SEC) 0.1
 SWEEP WIDTH (Hz) 1000
 FILTER 1
 RF POWER LEVEL

AUTO X
 (250)
 (500)
 (2)
 (05)

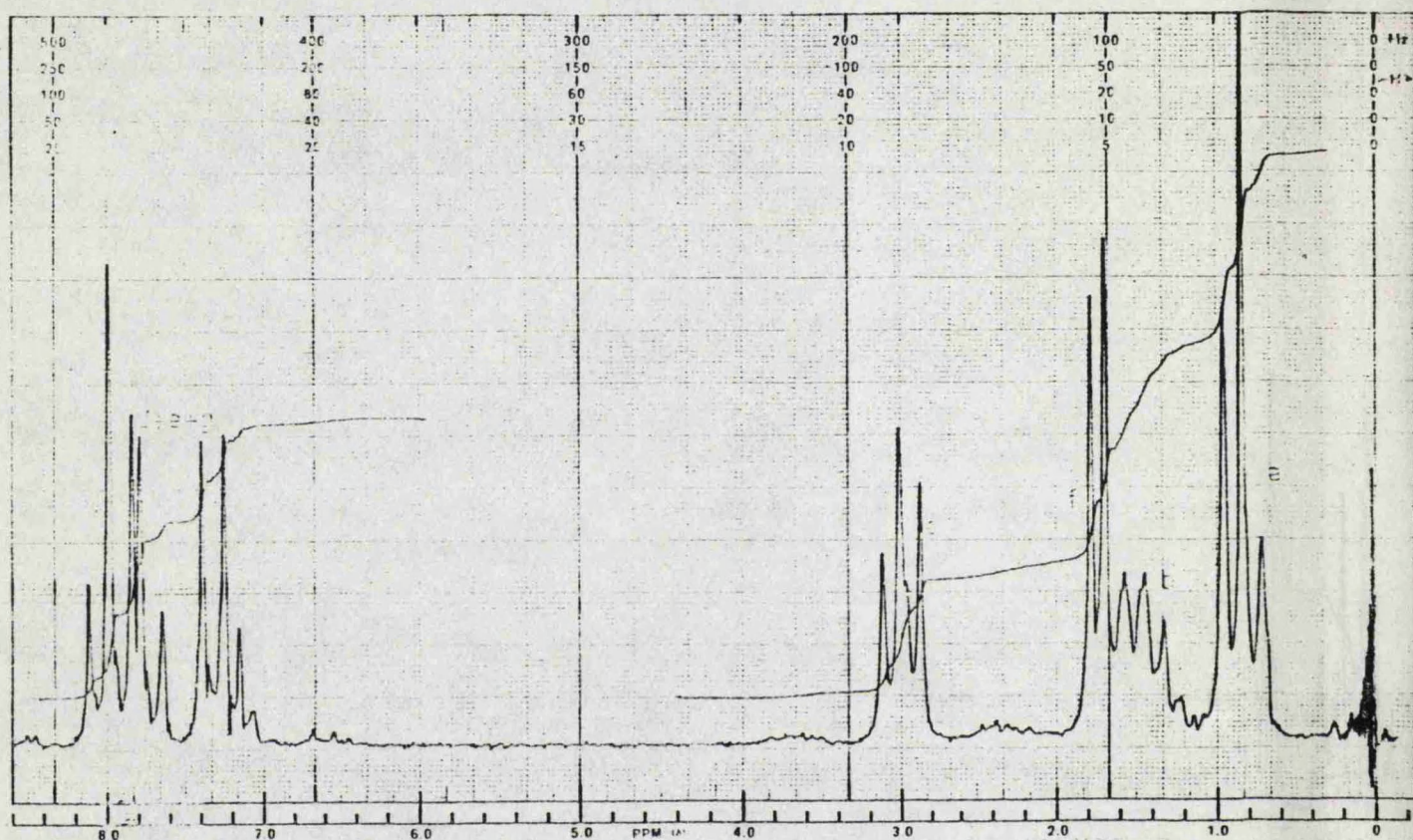
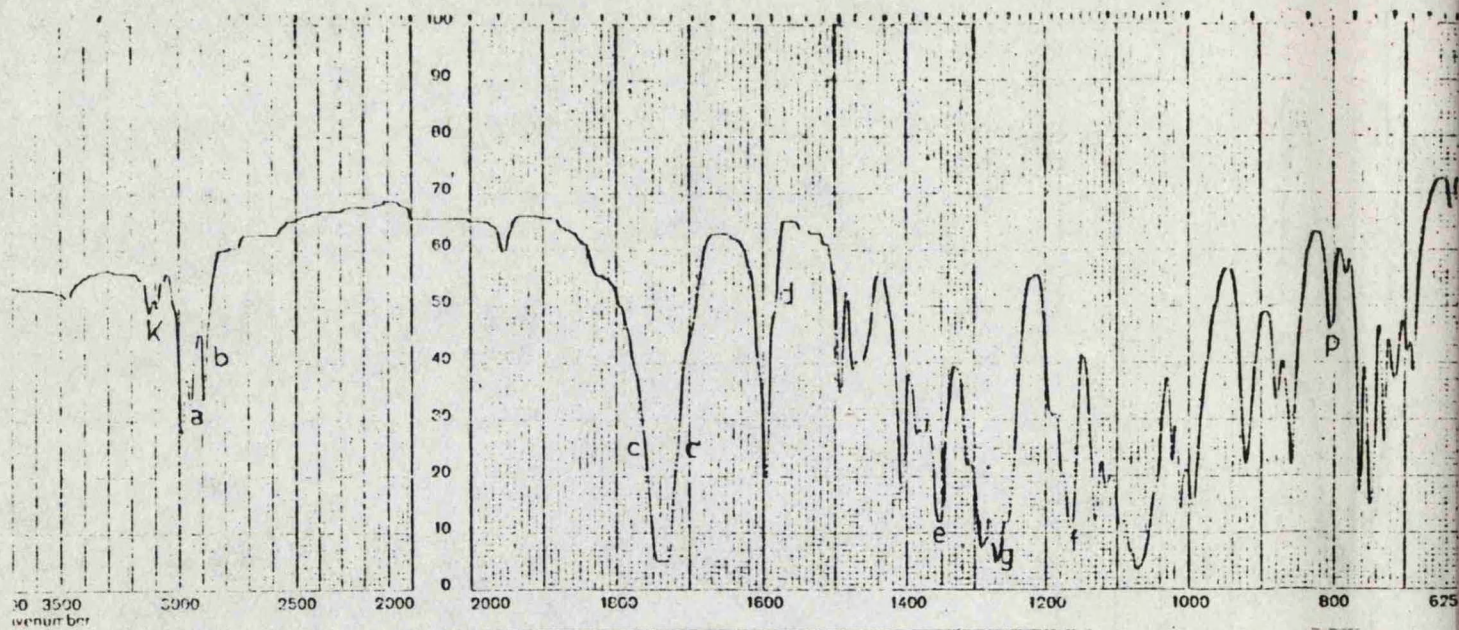
SAMPLE
 V-6
 SOLVENT



DATE: 2-11-78

OPERATOR:

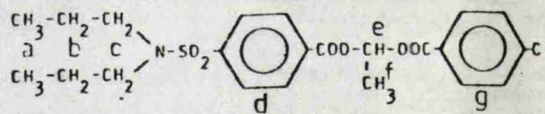
SPECTRUM NO.



SWEEP OFFSE (Hz): 0
SPECTRUM AMPLITUDE: 3.2 x 10
INTEGRAL AMPLITUDE: 3
SPINNING RATE (RPS): 44

MANUAL
SWEEP TIME (SEC): 1.0
SWEEP WIDTH (Hz): 10000
FILTER: 100000000
RF POWER LEVEL: 100

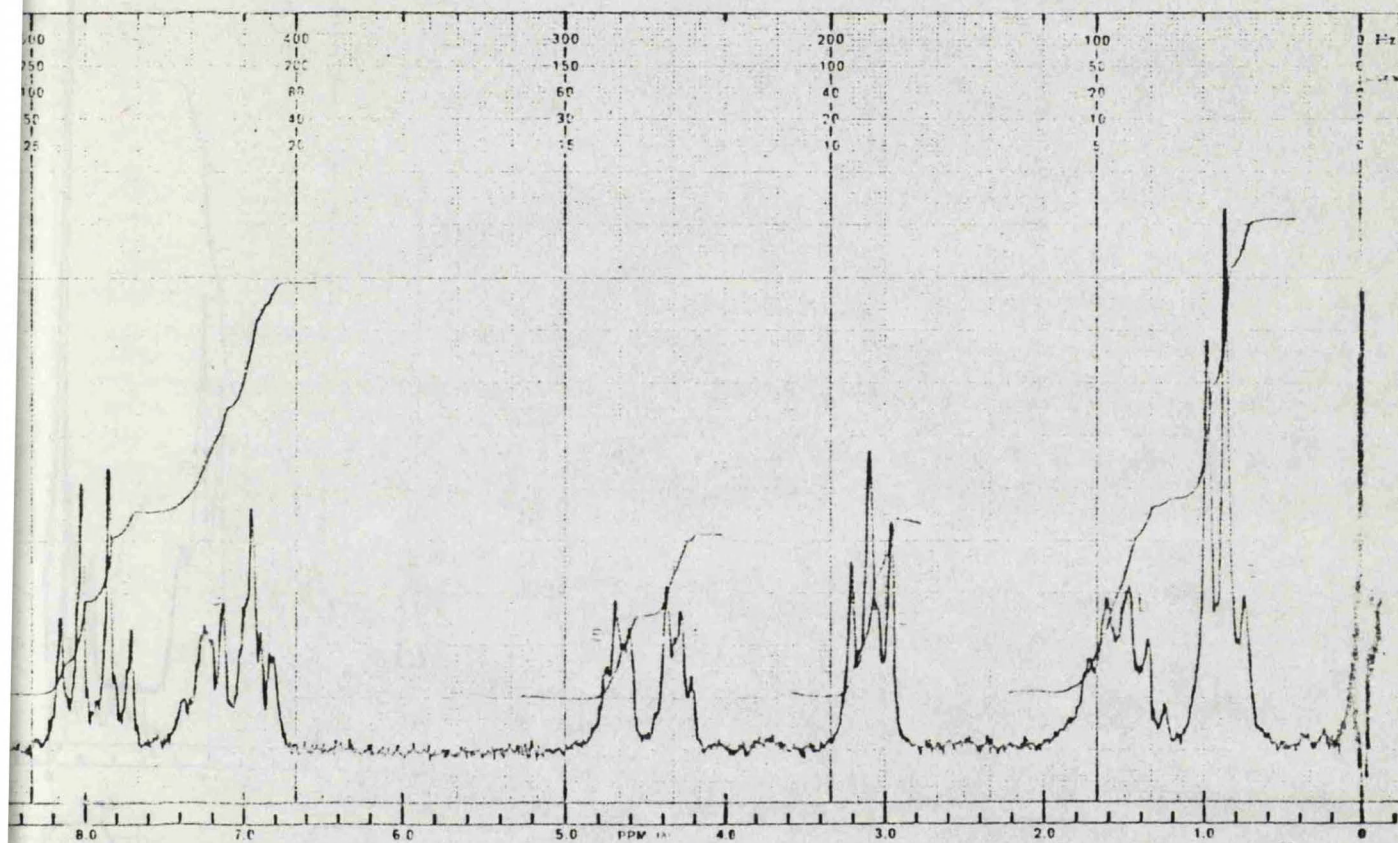
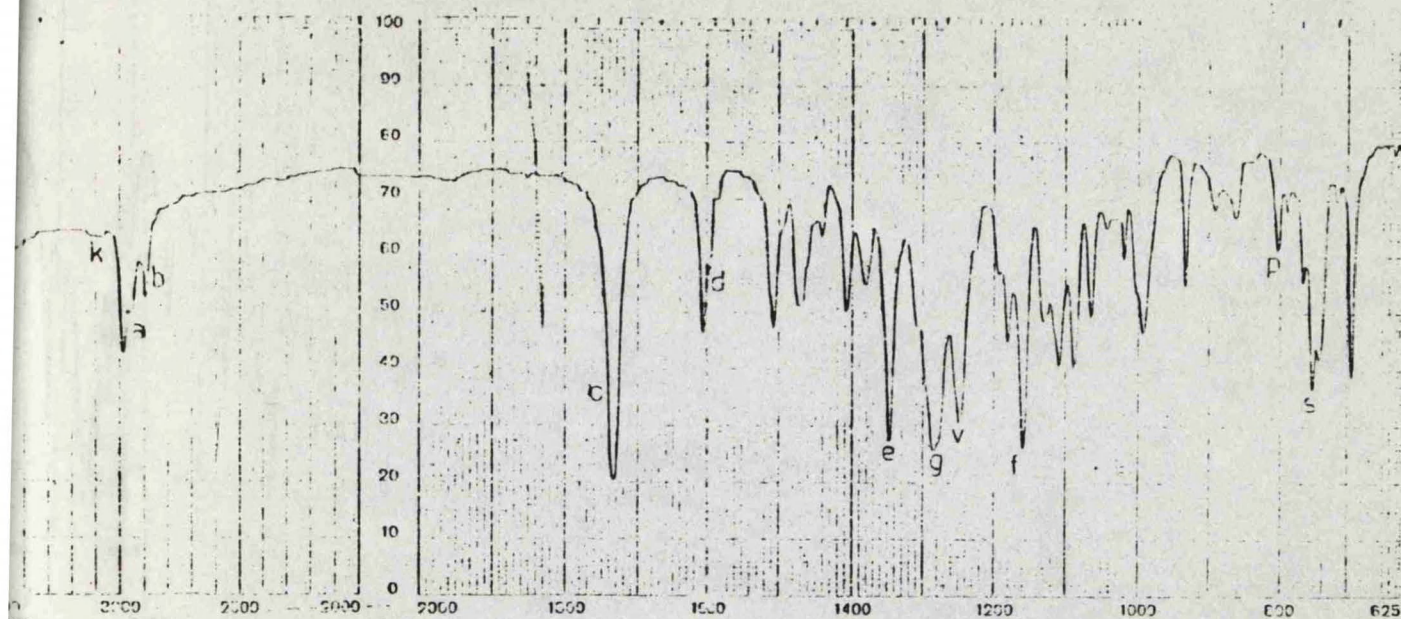
AUTO X
SAMPLE: V-7
SOLVENT: (250) (1500) (2) (0.05)



DATE: 13-5-78

OPERATOR:

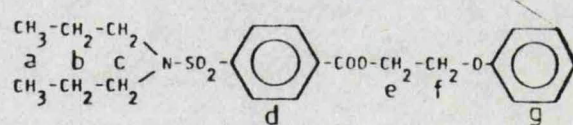
SPECTRUM NO.



DEEP OFFSET(Hz) ☐
 SPECTRUM AMPLITUDE ☐
 INTEGRAL AMPLITUDE ☐
 SCANNING RATE(RPS) ☐

MANUAL ☒
 SWEEP TIME(SEC) ☒
 SWEEP WIDTH(Hz) ☒
 FILTER ☒
 RF POWER LEVEL ☒

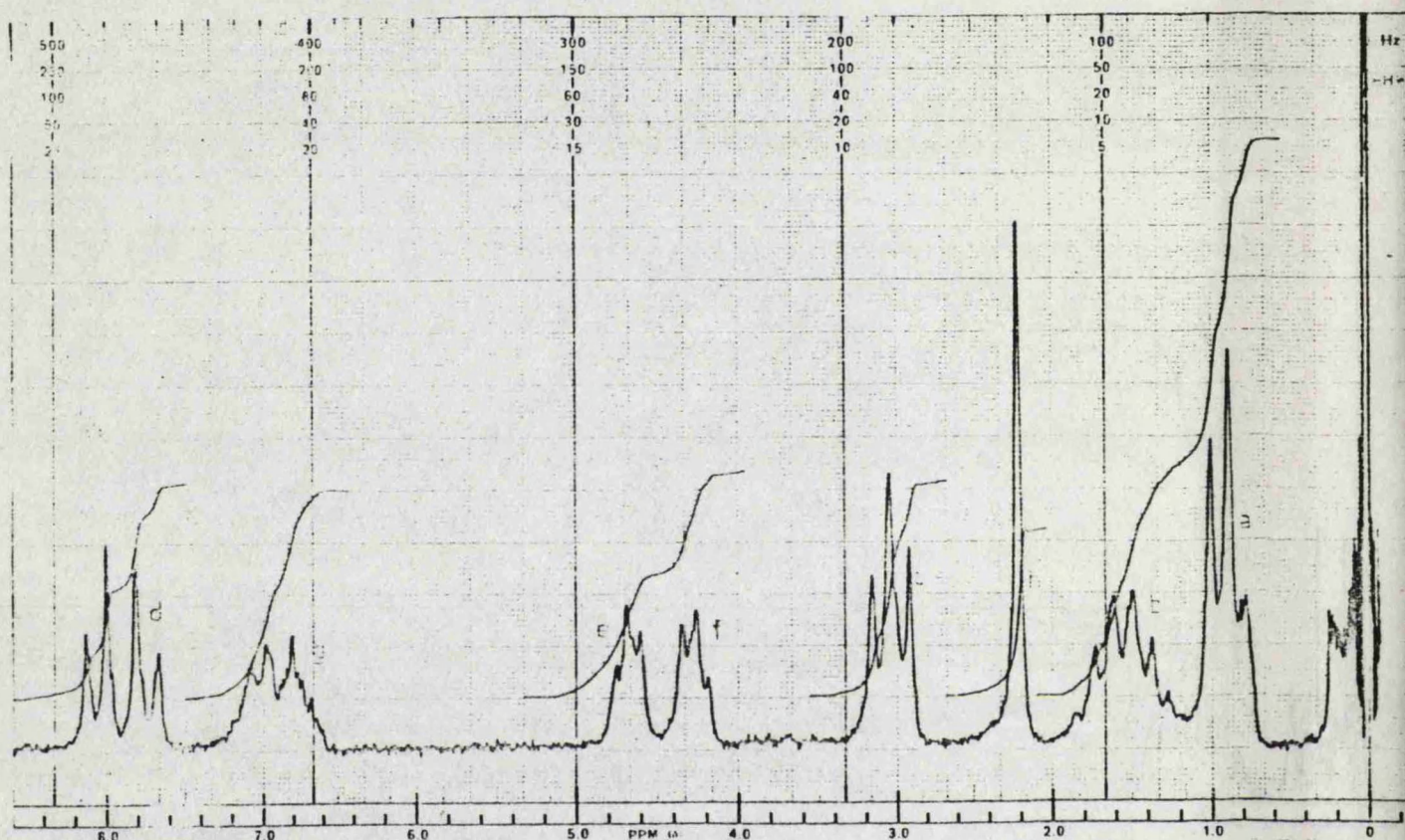
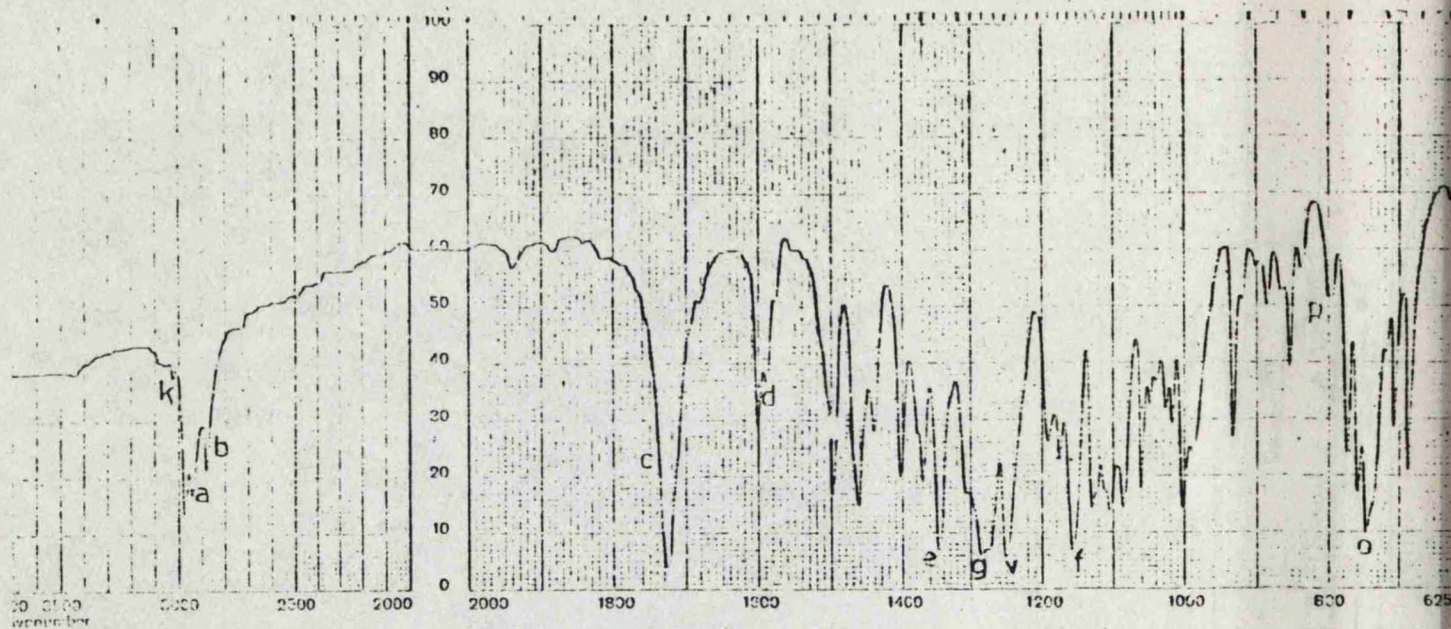
AUTO ☐
 (250)
 (500)
 (2)
 (05)
 SAMPLE
 VI-1
 SOLVENT



DATE: 12-18-79

OPERATOR:

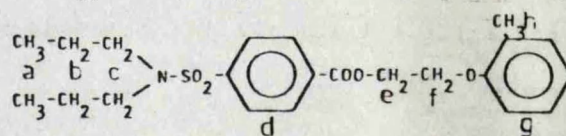
SPECTRUM NO.



SWEEP OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 2.5
 INTEGRAL AMPLITUDE: 2.8
 SPINNING RATE(PPS): 4.8

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC): 1.5
 SWEEP WIDTH(Hz): 100
 FILTER: 100
 RF POWER LEVEL: 0.5

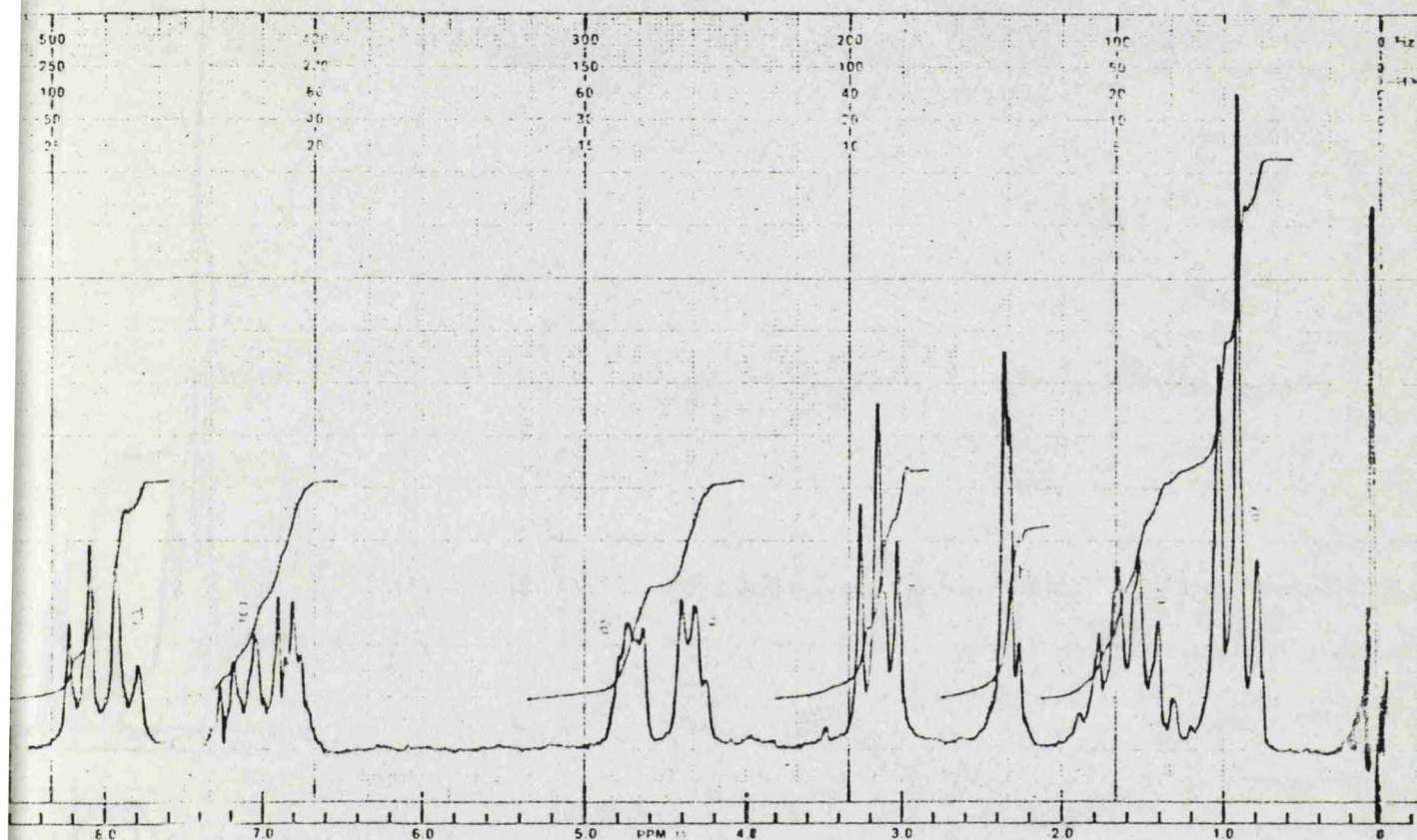
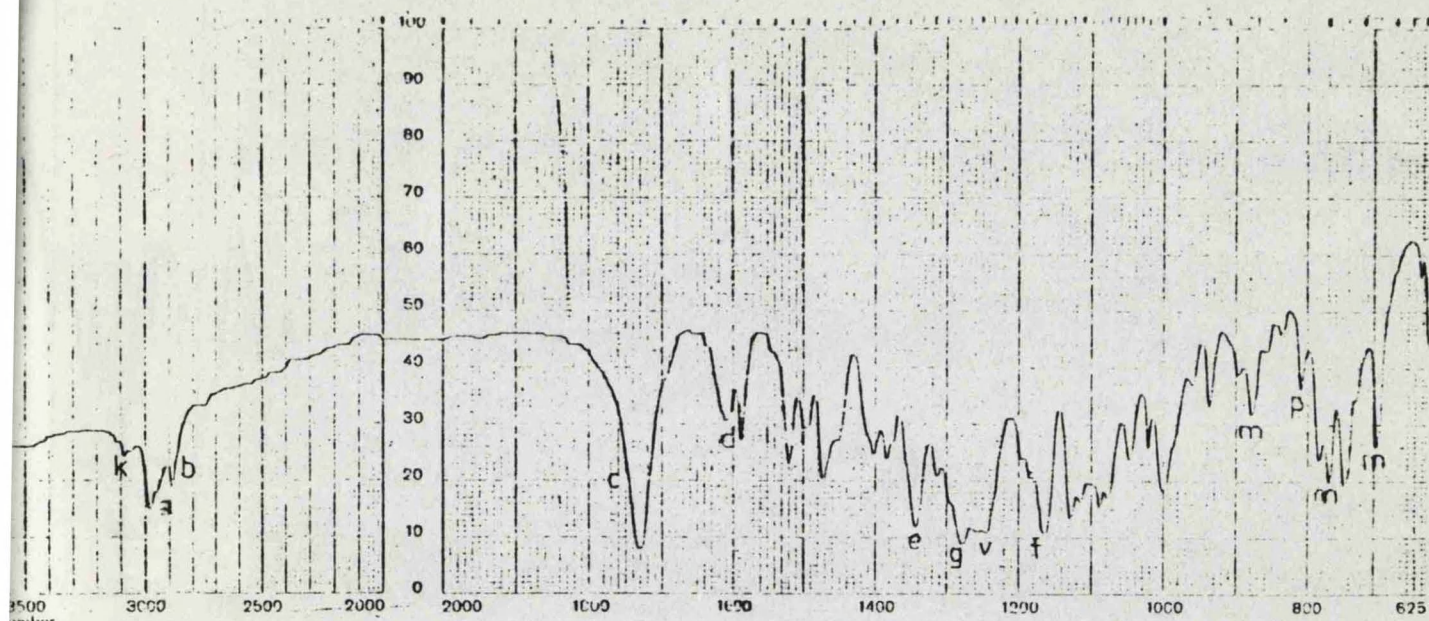
AUTO
 (250)
 (500)
 (2)
 (05)
 SAMPLE
 VI-2
 SOLVENT



DATE: 4-11-77

OPERATOR:

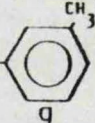
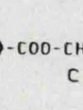
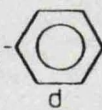
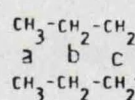
SPECTRUM NO.



SWEEP OFFSET(Hz)
SPECTRUM AMPLITUDE
INTEGRAL AMPLITUDE
SPINNING RATE(RPS)

MANUAL
SWEEP TIME(SEC)
SWEEP WIDTH(Hz)
FILTER
RF POWER LEVEL

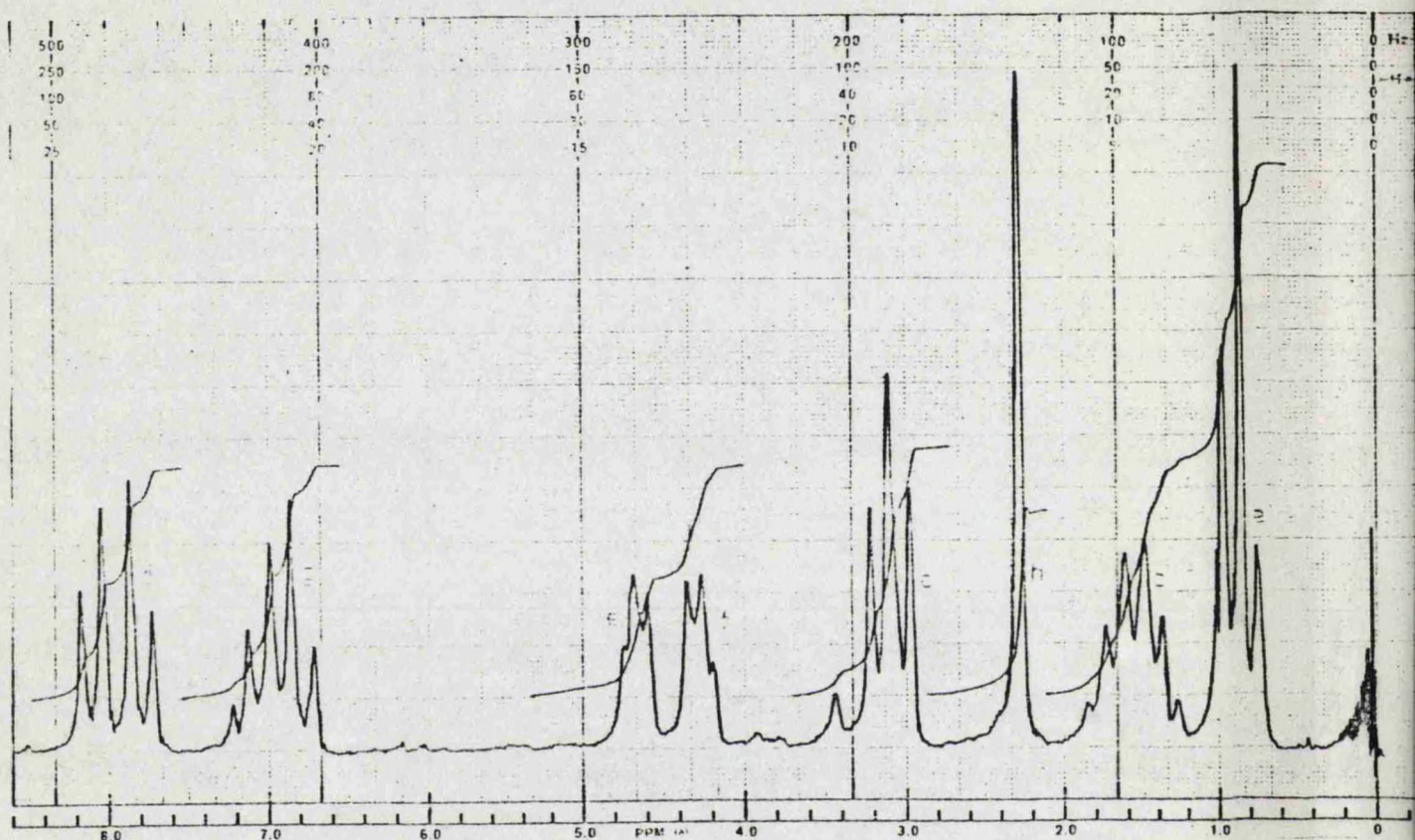
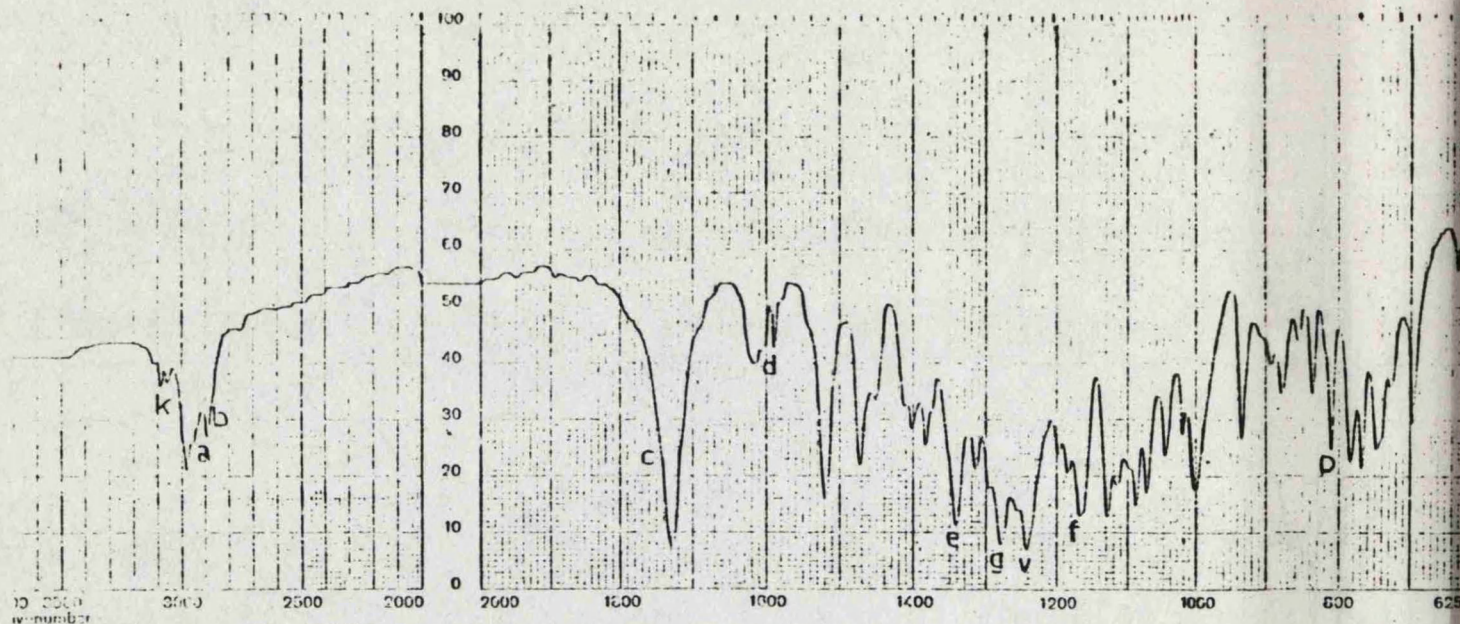
AUTO
SAMPLE
VI-3
SOLVENT



DATE: 4-1-77

OPERATOR:

SPECTRUM NO.

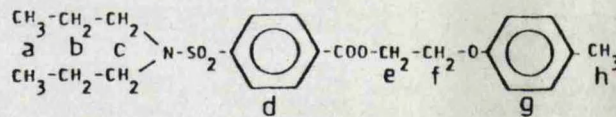


SWEEP OFFSET(Hz) 0
SPECTRUM AMPLITUDE 5
INTEGRAL AMPLITUDE 50
SPINNING RATE(RPS) 50

MANUAL
SWEEP TIME(SEC) 10
SWEEP WIDTH(Hz) 10
FILTER 2
RF POWER LEVEL 20%

AUTO
(250)
(500)
(2)
(05)

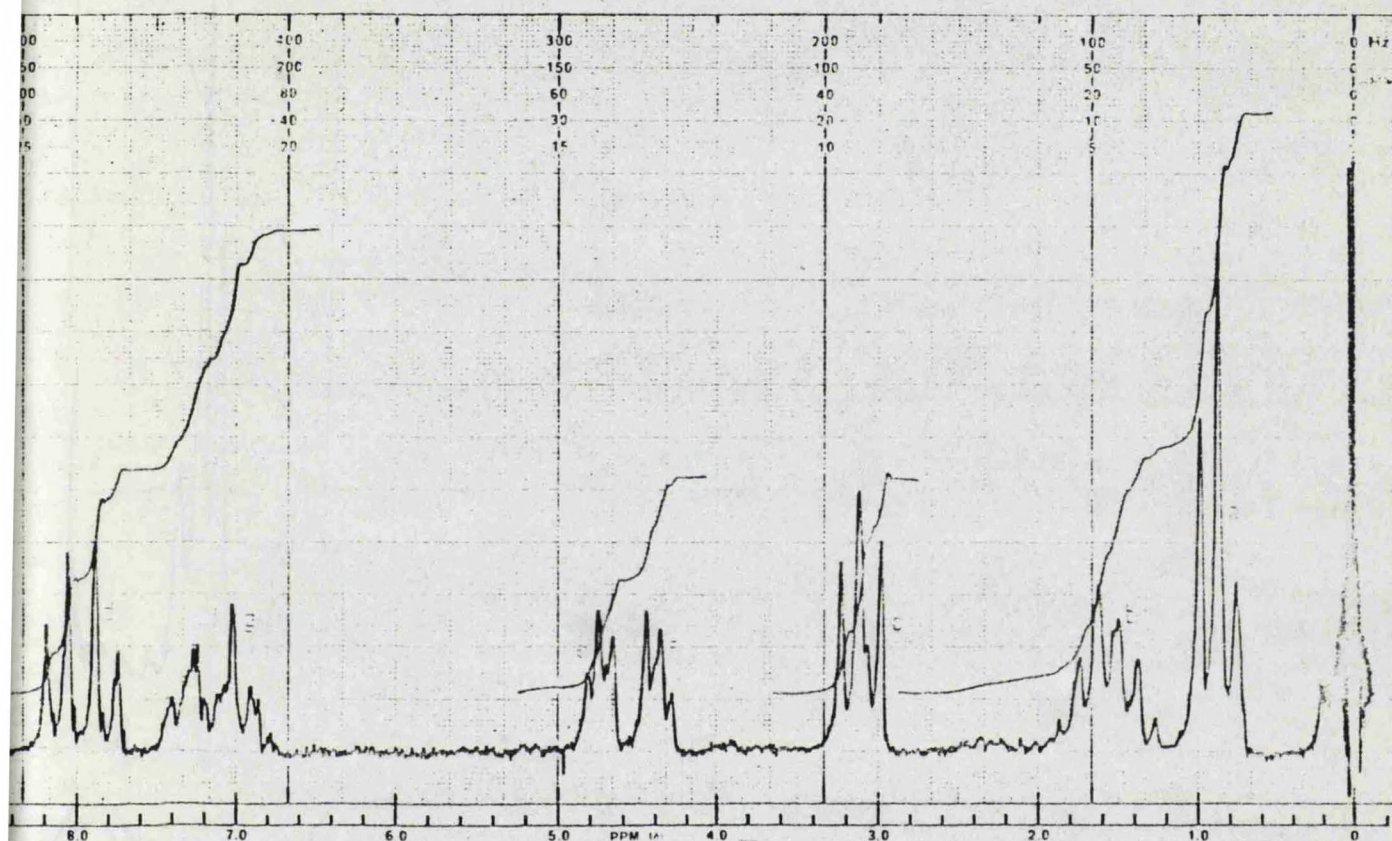
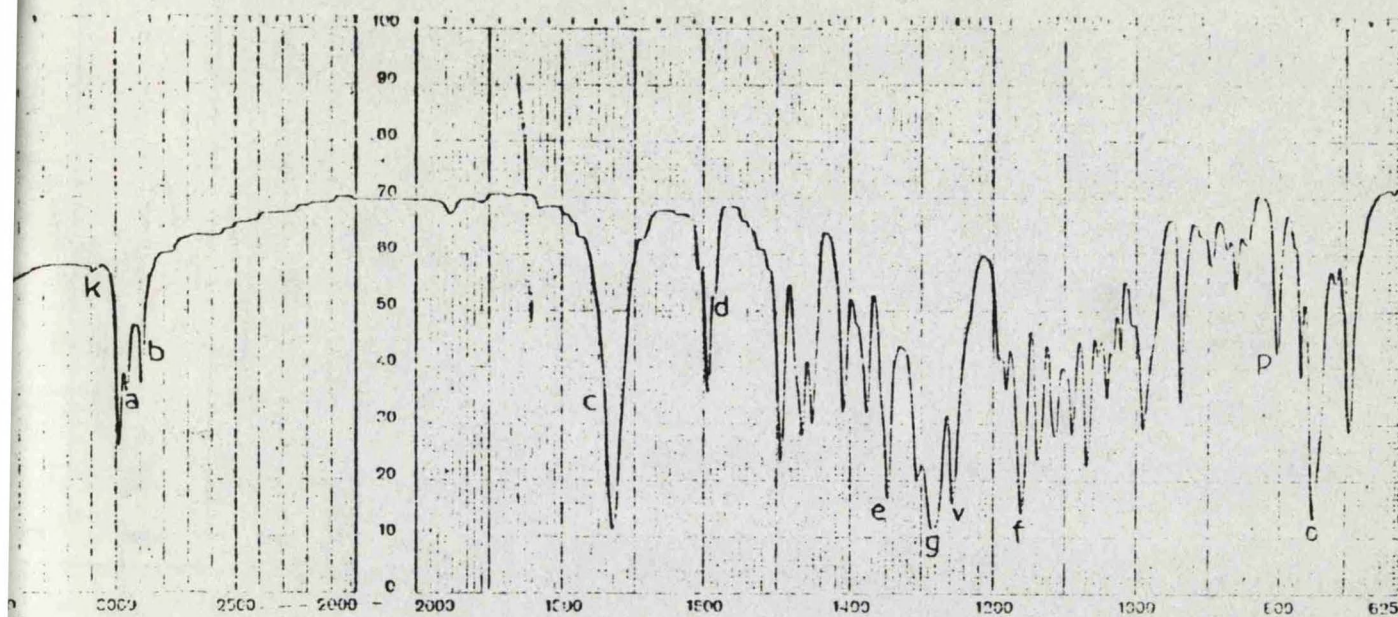
SAMPLE
VI-4
SOLVENT



DATE: 11-V-77

OPERATOR:

SPECTRUM NO

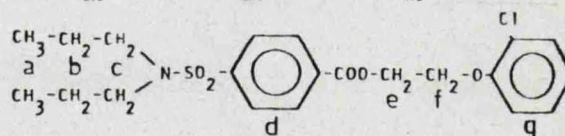


EP OFFSET(Hz) 0
 CTUM AMPLITUDE 7
 GRAL AMPLITUDE 7
 NING RATE(RPS) 7

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC) 1.0
 SWEEP WIDTH(Hz) 1000
 FILTER 1
 RF POWER LEVEL 2-6

AUTO
 (250)
 (500)
 (2)
 (0.05)

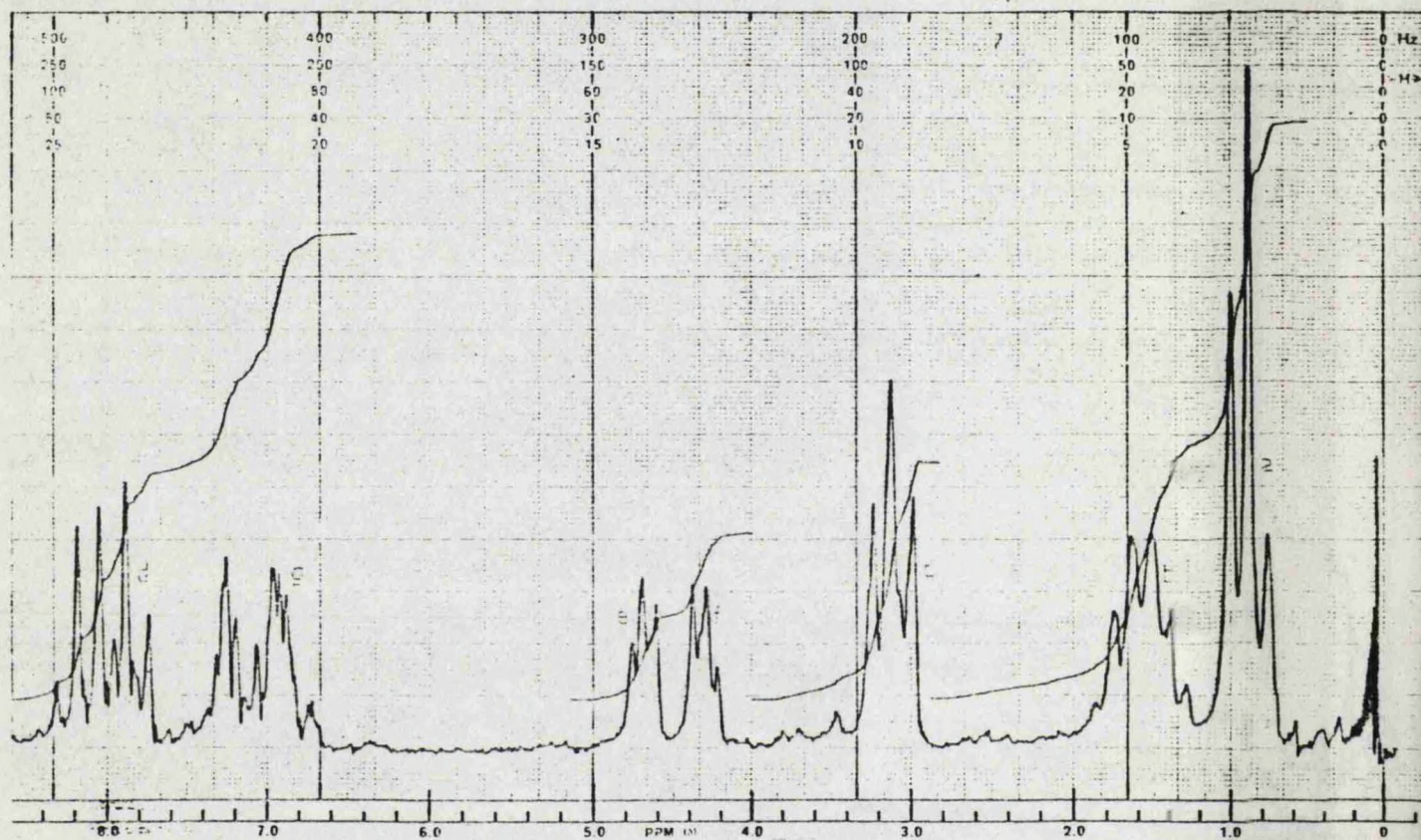
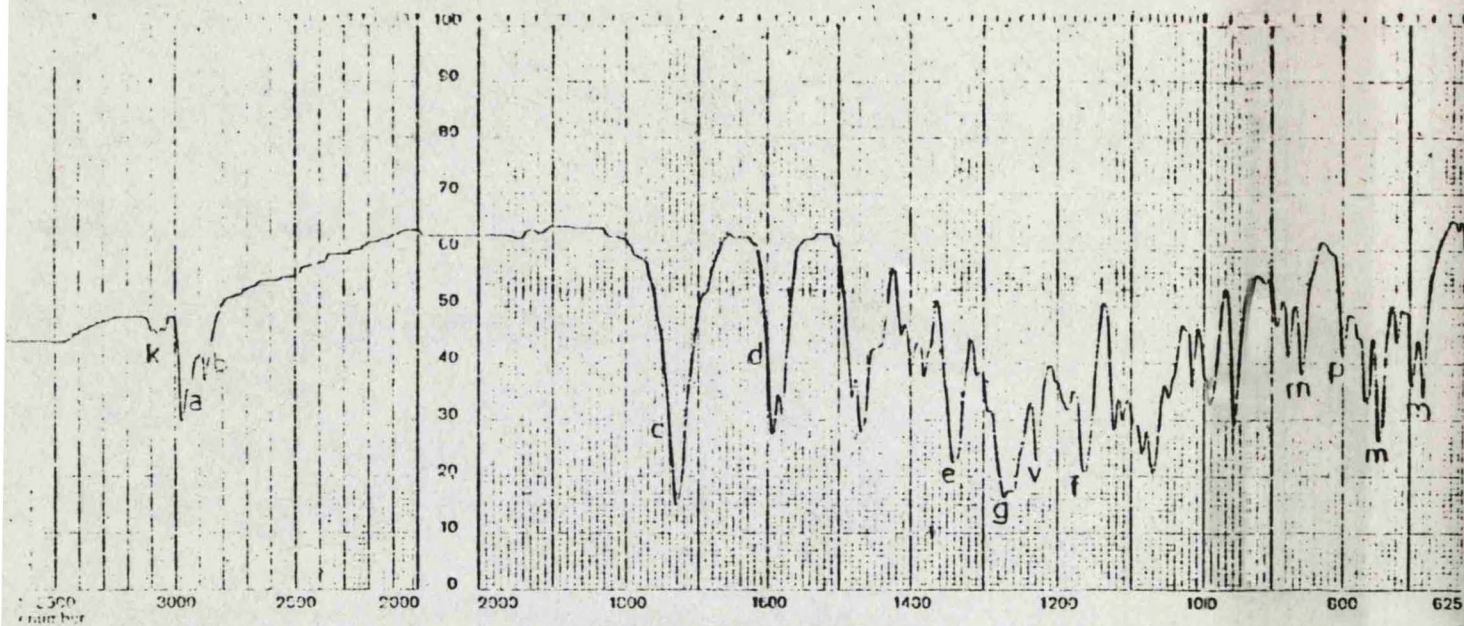
SAMPLE
 VI-5
 SOLVENT



DATE: 2-V-72

OPERATOR: _____

SPECTRUM NO. _____

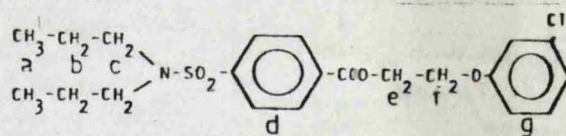


SWEEP OFFSET(Hz):
SPECTRUM AMPLITUDE:
INTEGRAL AMPLITUDE:
SPINNING RATE(RPS):

MANUAL
SWEEP TIME(SEC):
SWEEP WIDTH(Hz):
FILTER:
RF POWER LEVEL:

AUTO:
(250)
(500)
(2)
(05)

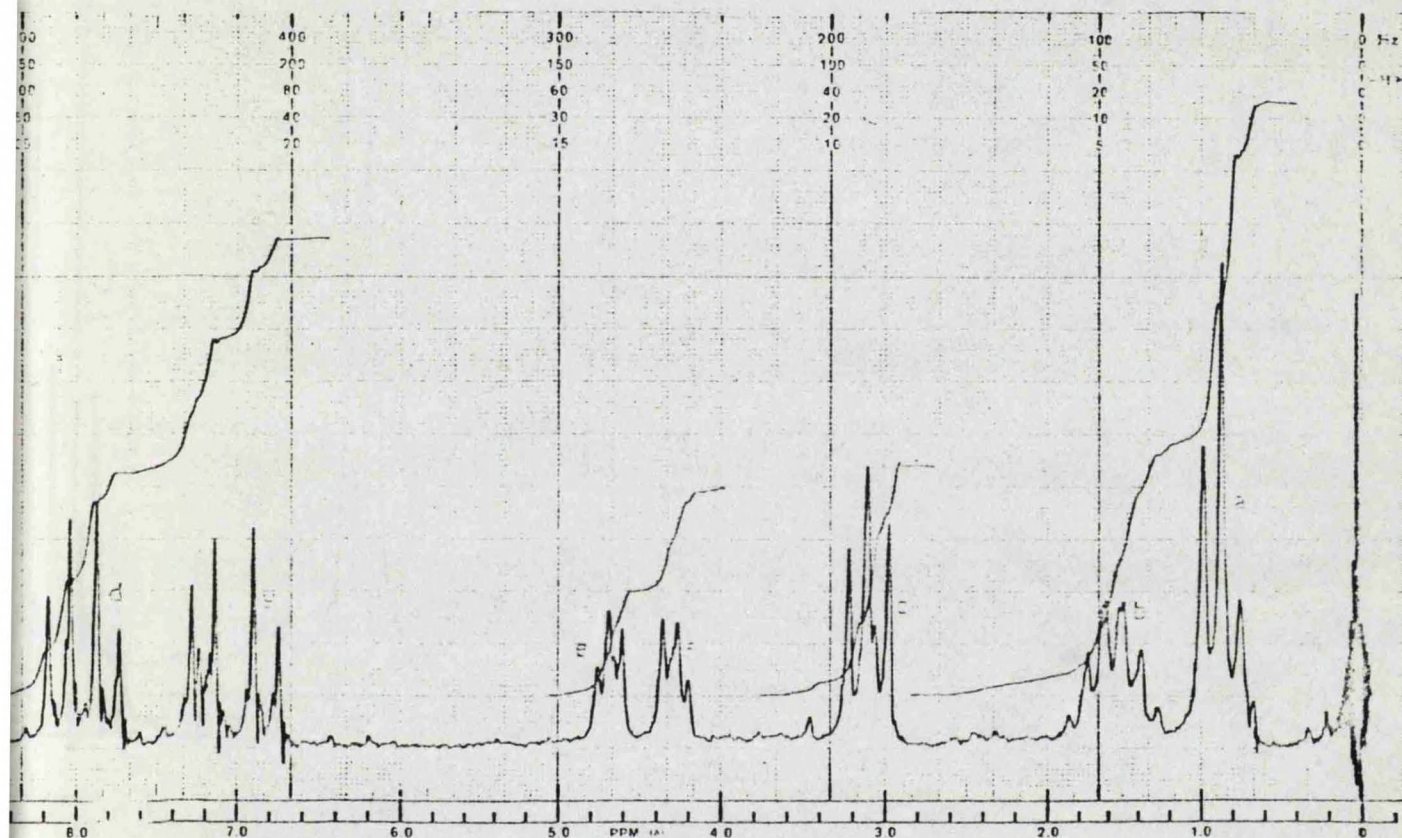
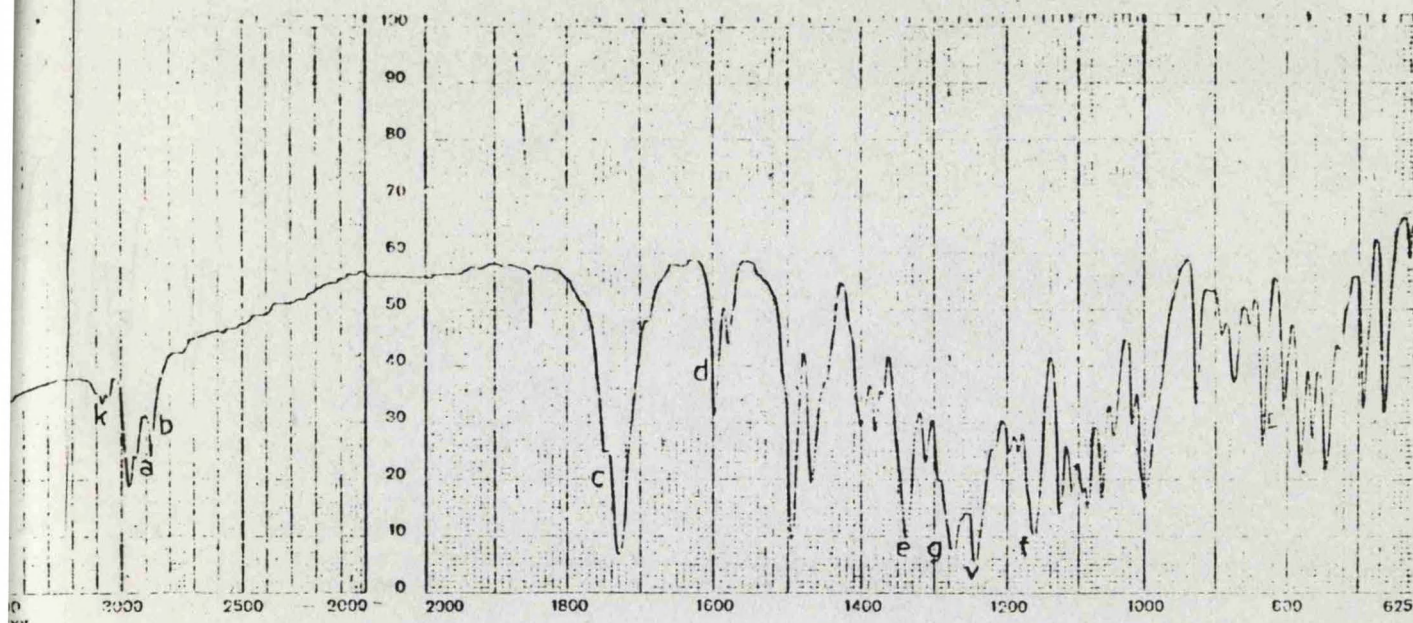
SAMPLE:
VI-6
SOLVENT



DATE: 11-1-77

OPERATOR:

SPECTRUM NO.

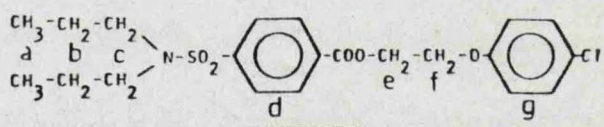


EP OFFSET(Hz) 0
 CTUM AMPLITUDE 50-10
 GRAL AMPLITUDE 2
 INING RATE(DPS) 2.5

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC) 10
 SWEEP WIDTH(Hz) 100
 FILTER 100
 RF POWER LEVEL 200

AUTO
 (250)
 (500)
 (12)
 (05)

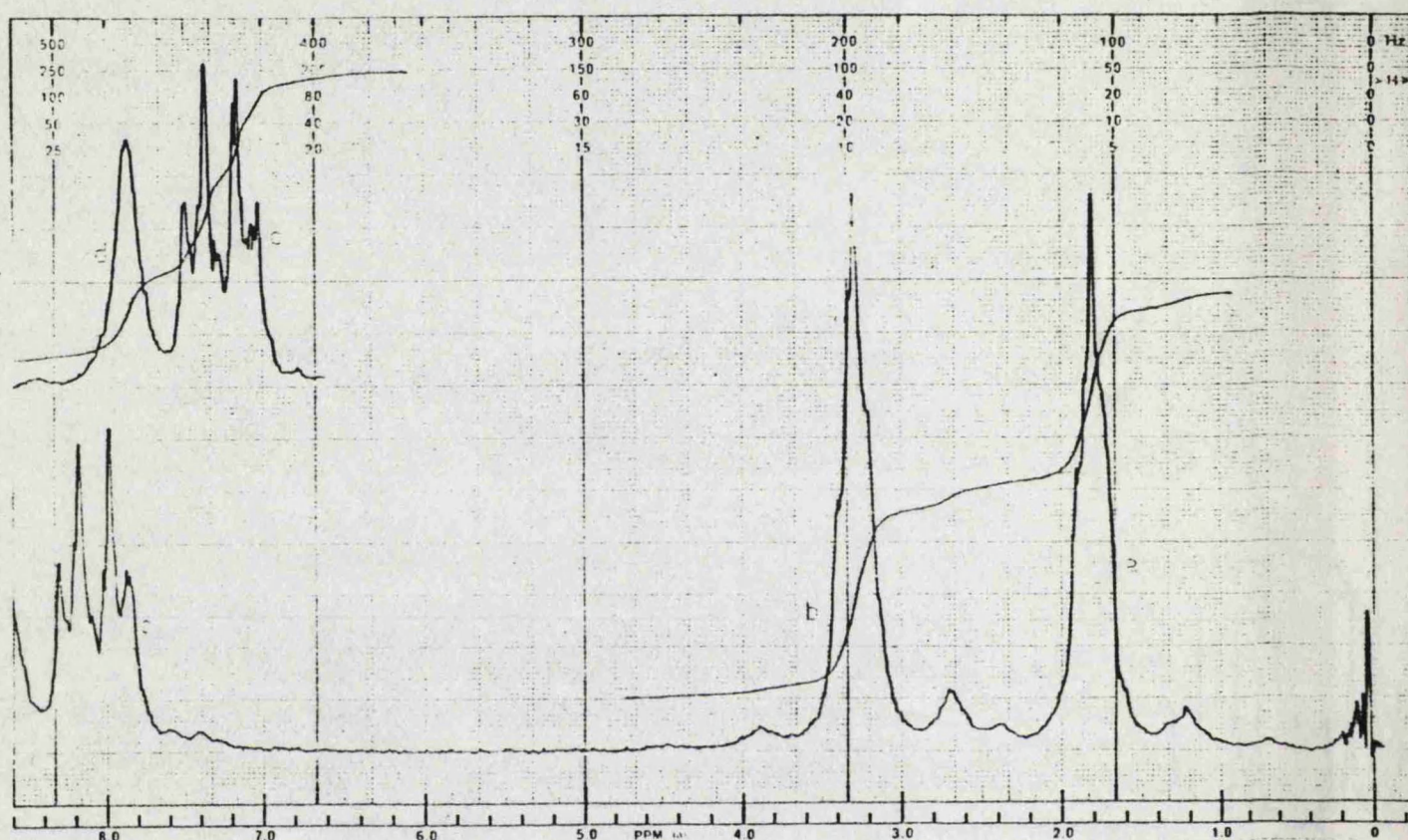
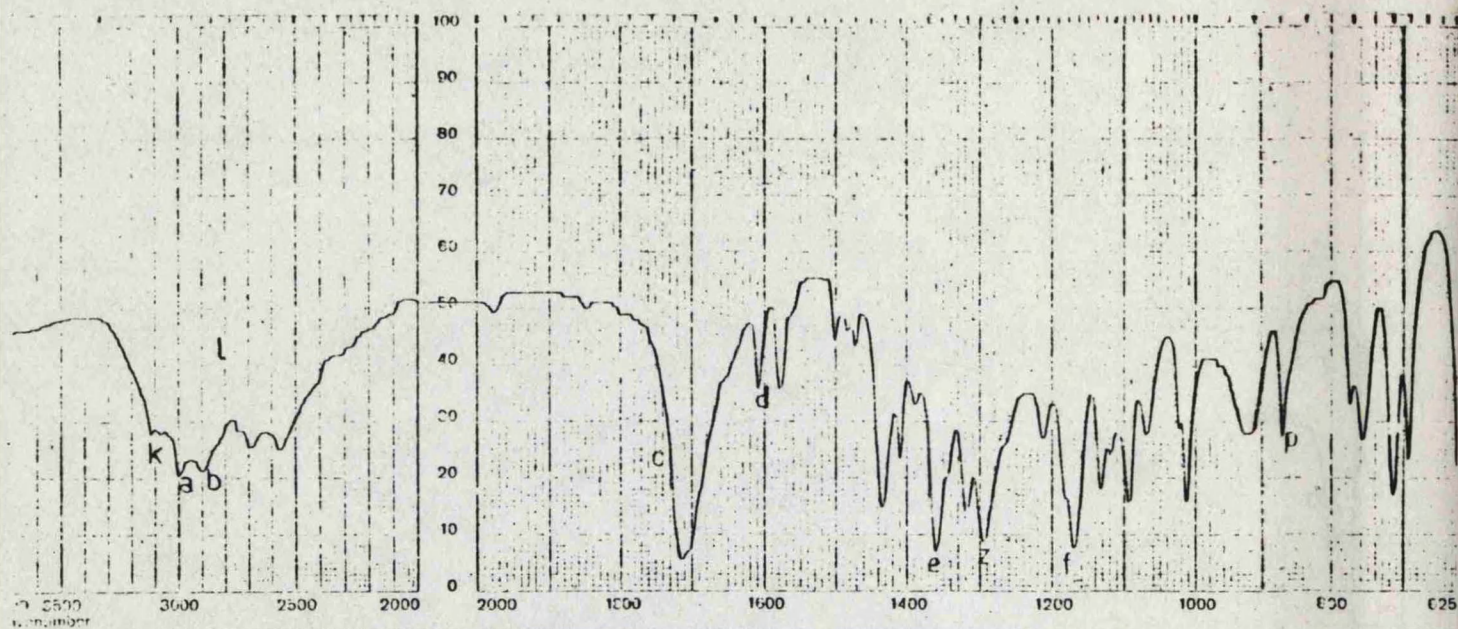
SAMPLE
 VI-7
 SOLVENT



DATE: 3-5-77

OPERATOR:

SPECTRUM NO.



SWEEP OFFSET(Hz) 50
SPECTRUM AMPLITUDE: 5.210
INTEGRAL AMPLITUDE: 2
SPINNING RATE(RPS) 40

MANUAL

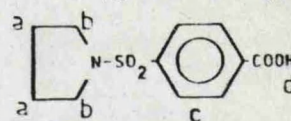
SWEEP TIME(SEC)

SWEEP WIDTH(HZ)

FILTER

RF POWER LEVEL:

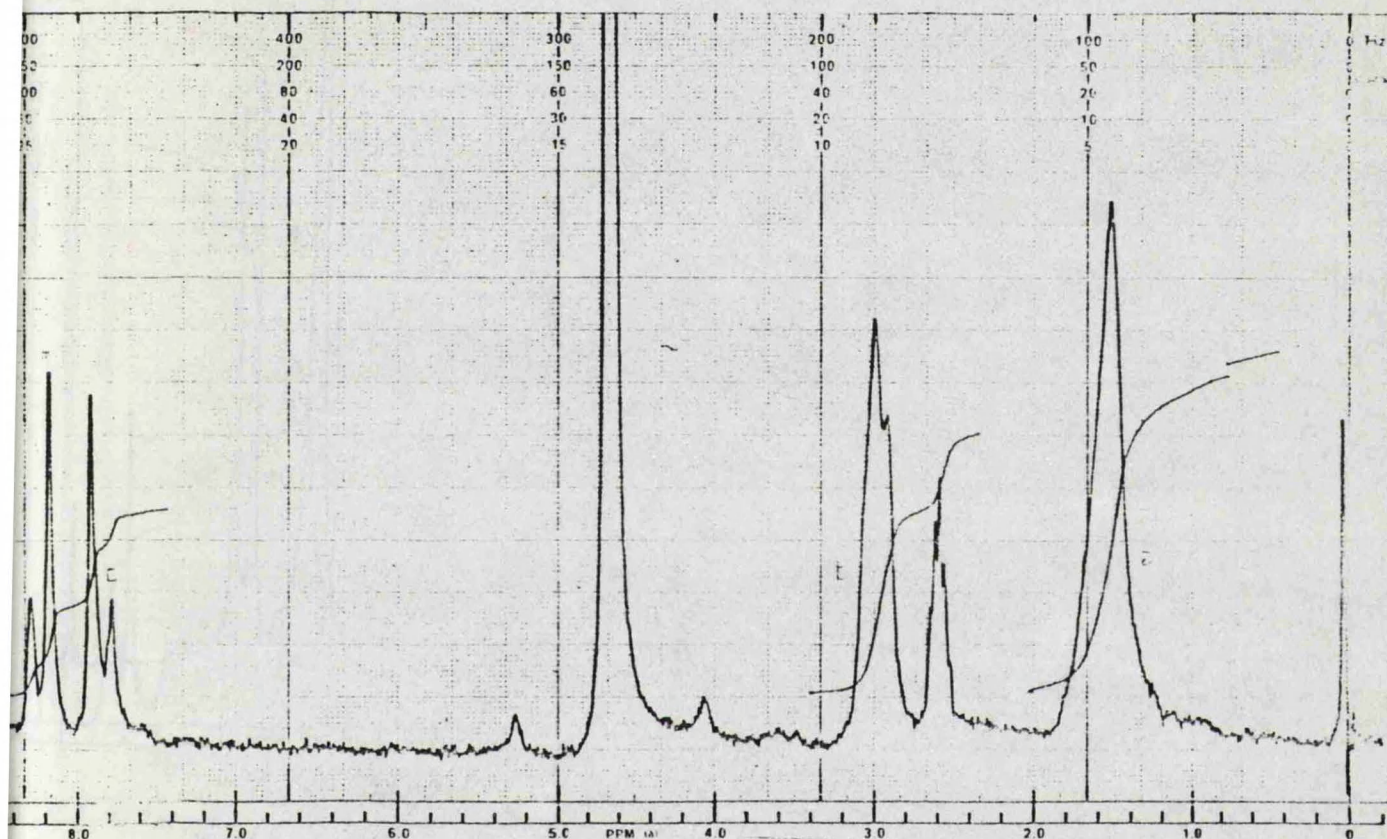
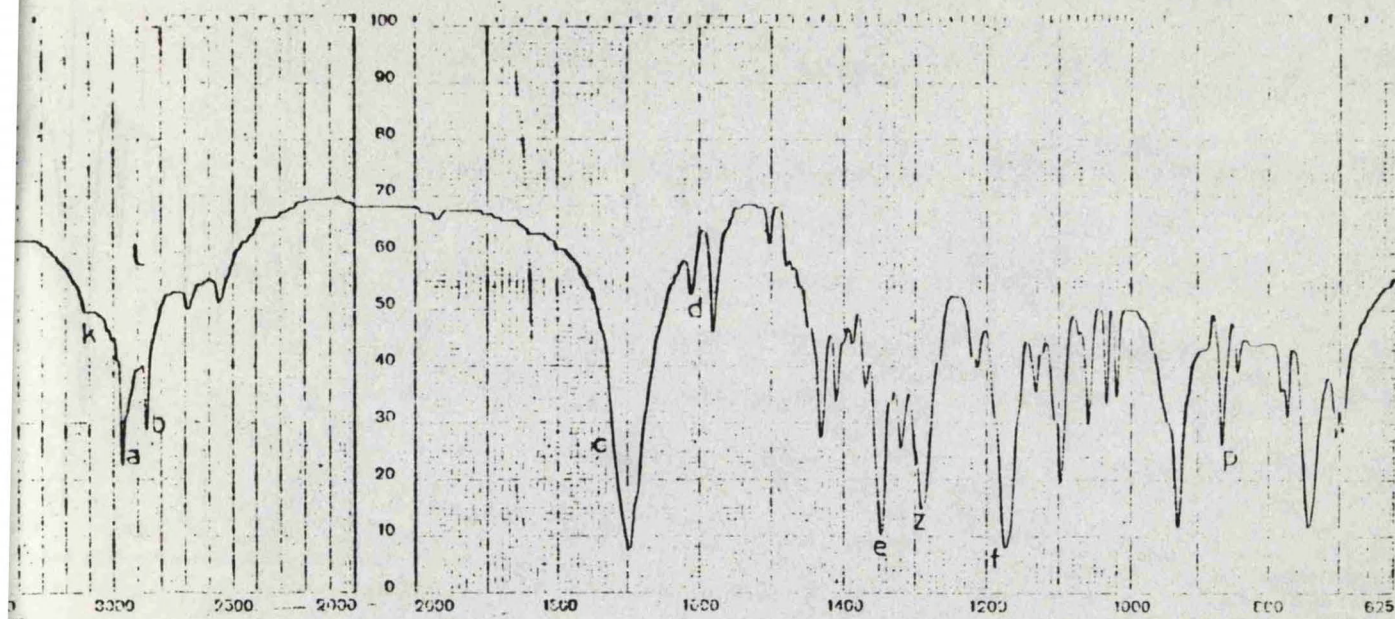
AUTO X	SAMPLE
(250)	VII-1
(500)	
(2)	
(05)	
	SOLVENT
	CH ₂ Cl ₂
	DMSO



DATE: 8-21-77

OPERATOR:

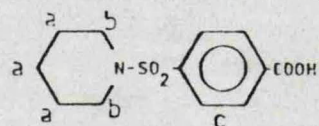
SPECTRUM NO



PHASE OFFSET(Hz) 0
 SPECTRUM AMPLITUDE 5.0
 INTEGRAL AMPLITUDE 3
 SCANNING RATE(RPS) 40

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC) 1.00
 SWEEP WIDTH(Hz) 10.00
 FILTER 1 2 3 4 5 6 7 8
 RF POWER LEVEL 10

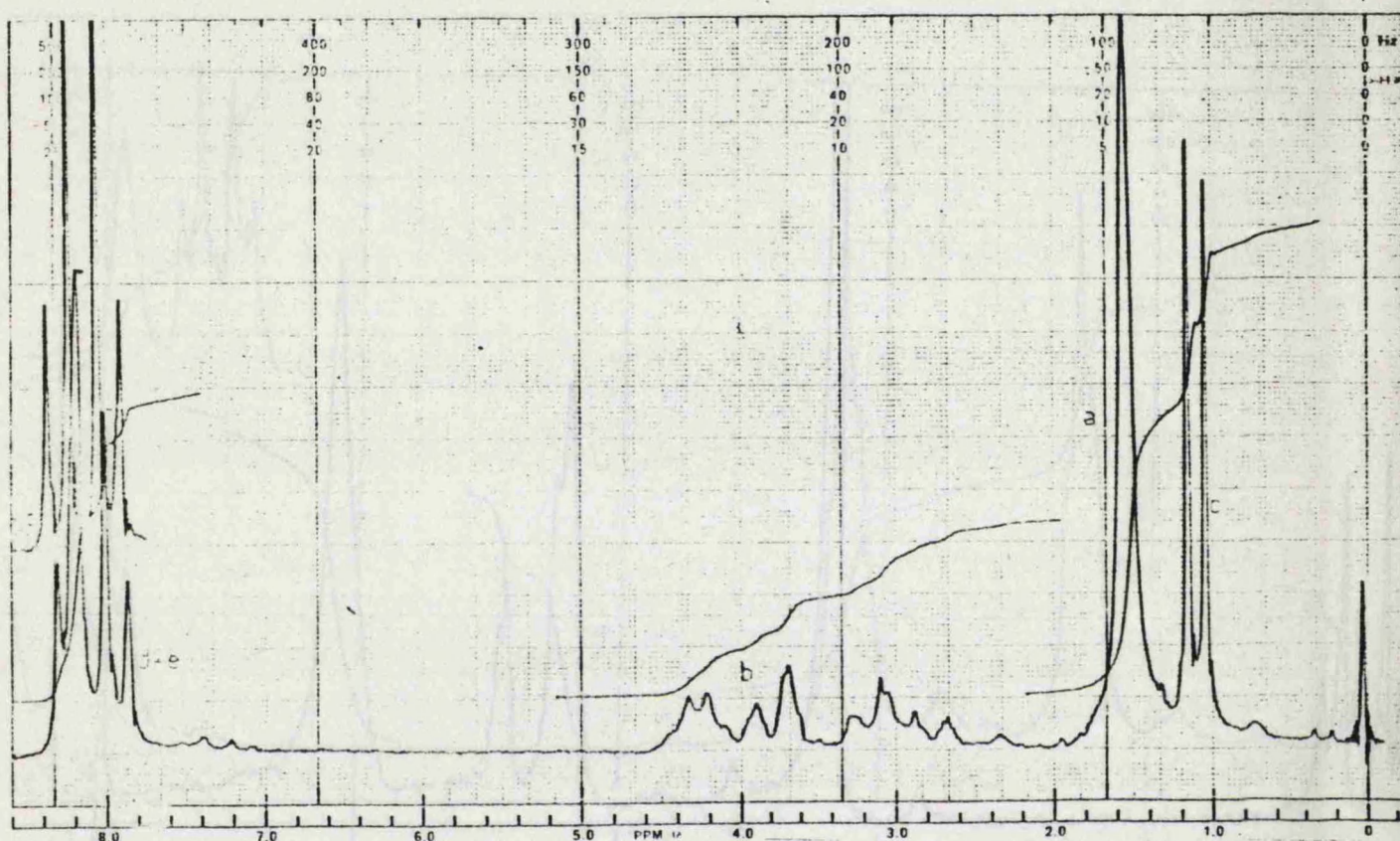
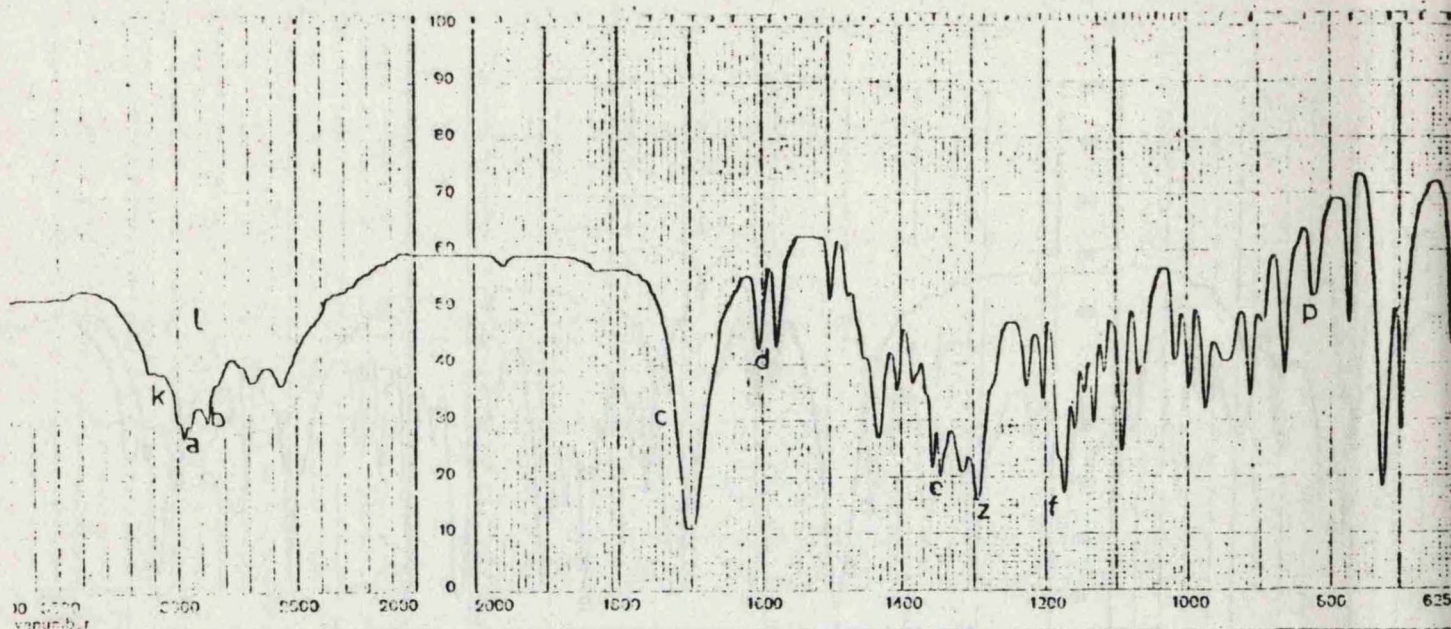
AUTO X
 (250)
 (500)
 (2)
 (05)
 SAMPLE
 VII-2
 SOLVENT
 CS₂



DATE: 16-XI-77

OPERATOR:

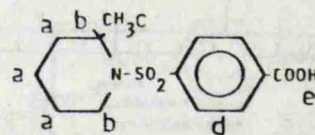
SPECTRUM NO.



SWEEP OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 2510
 INTEGRAL AMPLITUDE: 4
 SPINNING RATE(RPS): 50

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC): 1.00
 SWEEP WIDTH(Hz): 10000
 FILTER: 11111111
 RF POWER LEVEL: 100

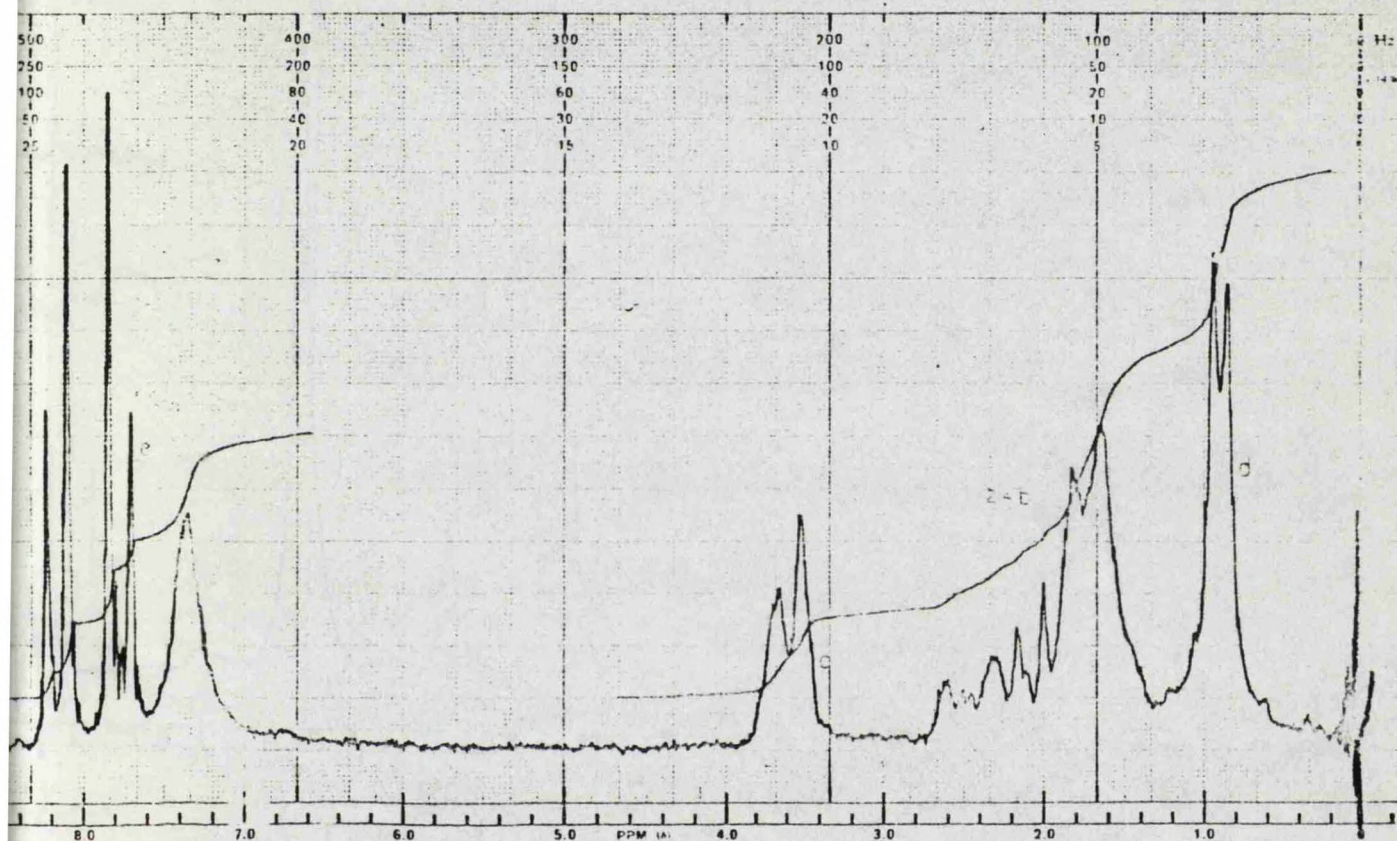
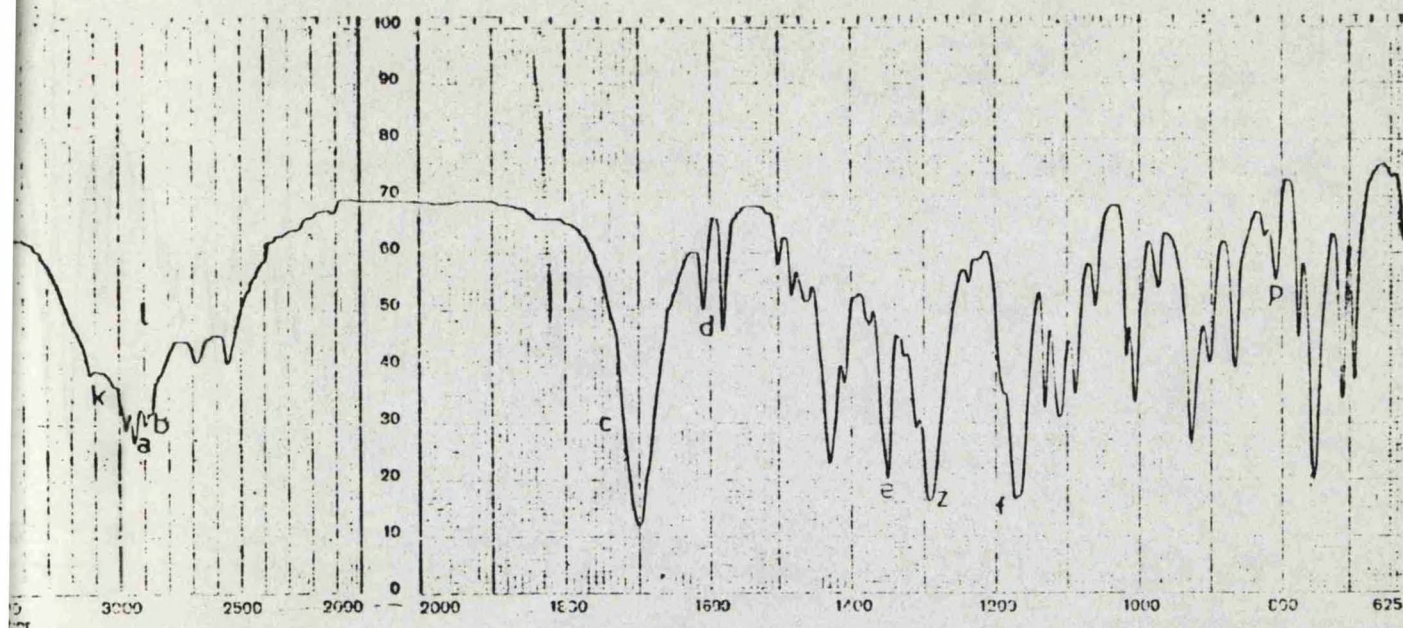
AUTO X SAMPLE:
 (750) VII-3
 (500)
 (2)
 (05) SOLVENT
 C12E8
 + DMSO



DATE: 16-11-32

OPERATOR:

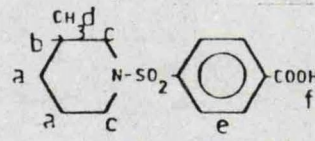
SPECTRUM NO.



KEEP OFFSET(Hz) 0
 SPECTRUM AMPLITUDE 5.0 x 10
 INTEGRAL AMPLITUDE 2
 SCANNING RATE(RPS) 40

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC) 1.5
 SWEEP WIDTH(Hz) 10000
 FIELD R 100.625 MHz
 NO POWER LEVEL

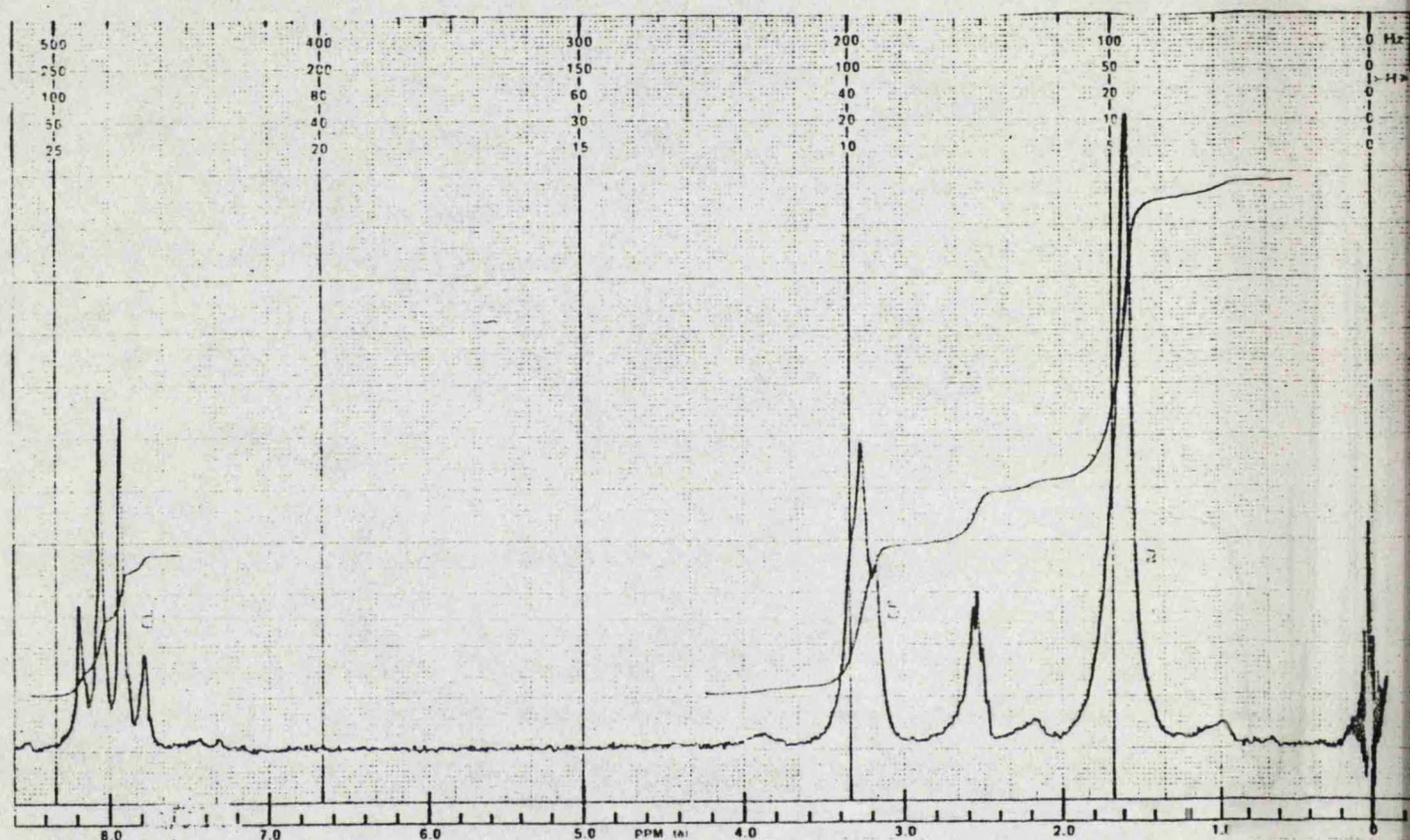
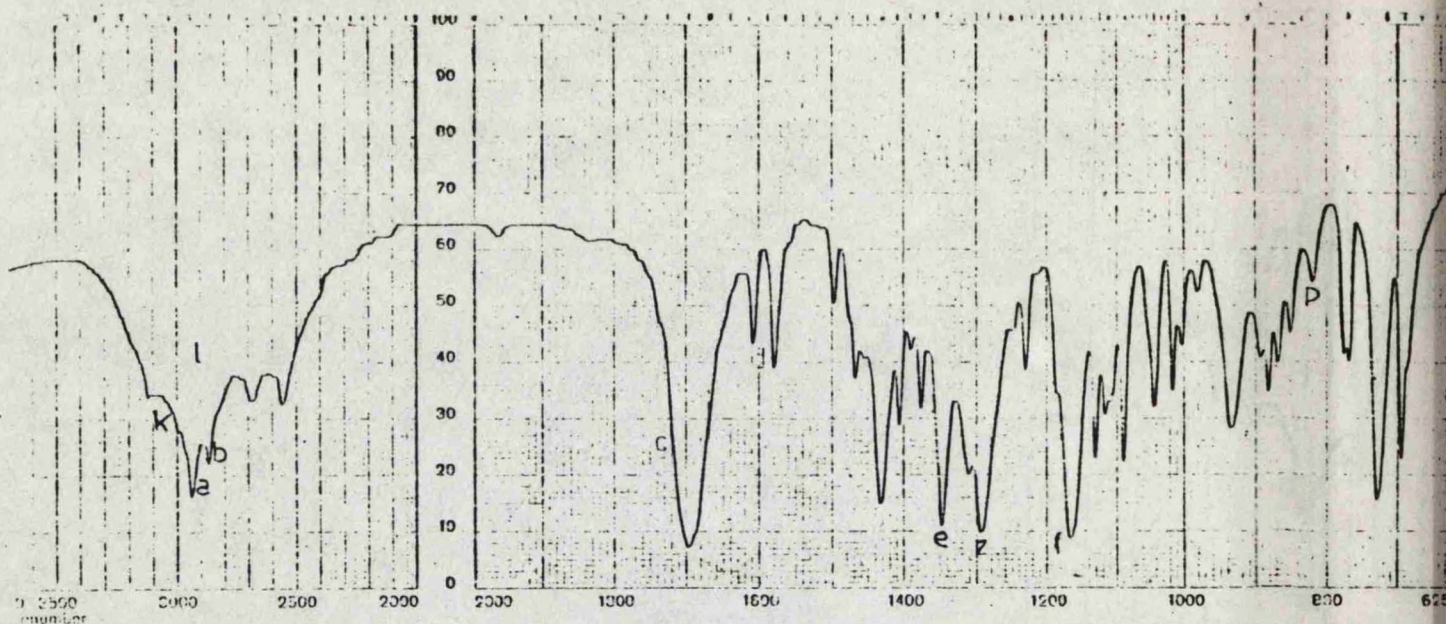
AUTO X
 (250)
 (500)
 (2)
 (05)
 SAMPLE VII-4
 SOLVENT Cl_2CD
 CH_3SO_3



DATE 8-11-77

OPERATOR

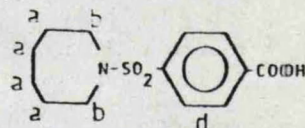
SPECTRUM NO



SWEEP OFFSET(Hz): 2
SPECTRUM AMPLITUDE: 10
INTEGRAL AMPLITUDE: 10
SPINNING RATE(RPS): 10

MANUAL ☒ SWEEP TIME(SEC): 10
SWEEP WIDTH(Hz): 500
FILTER: ☒ 0.05
RF POWER LEVEL: 0.05

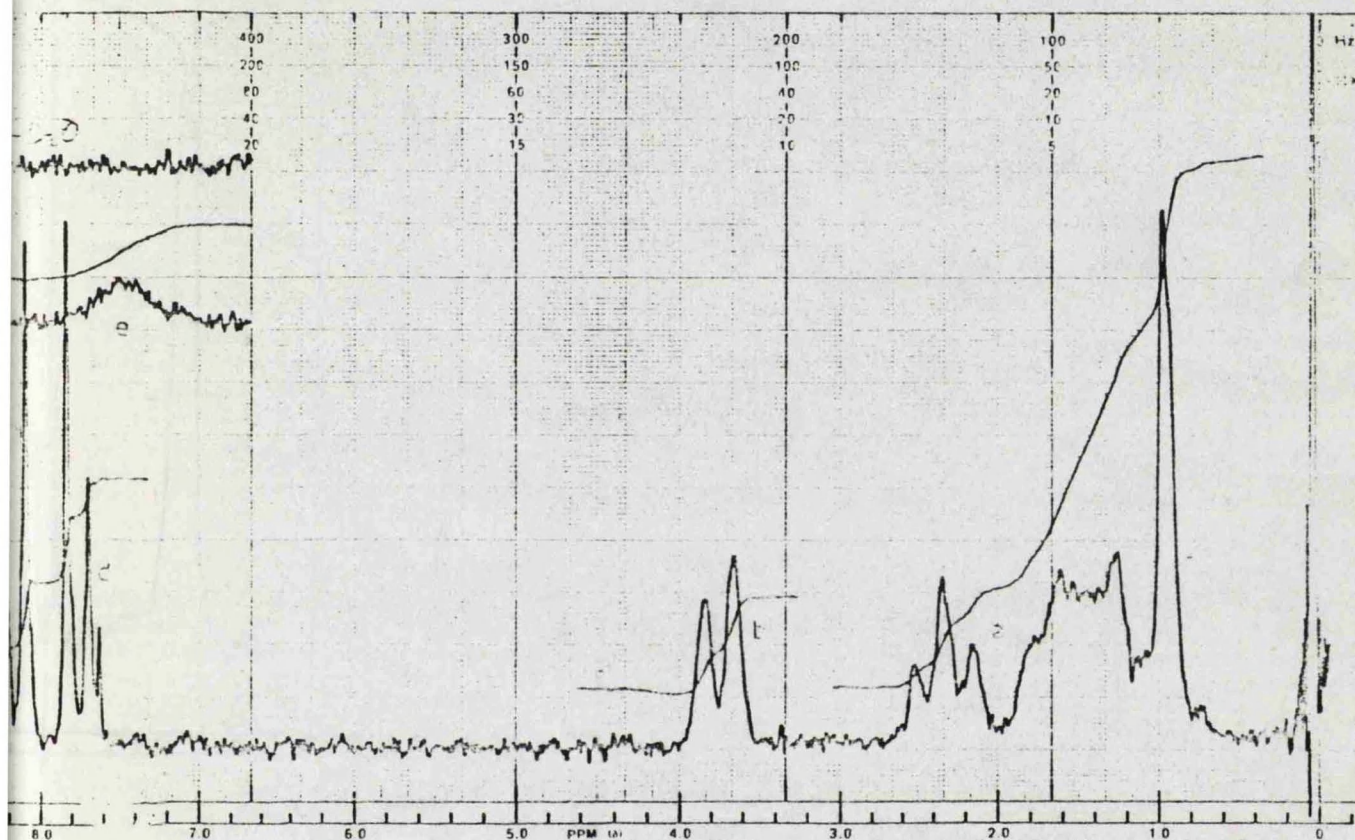
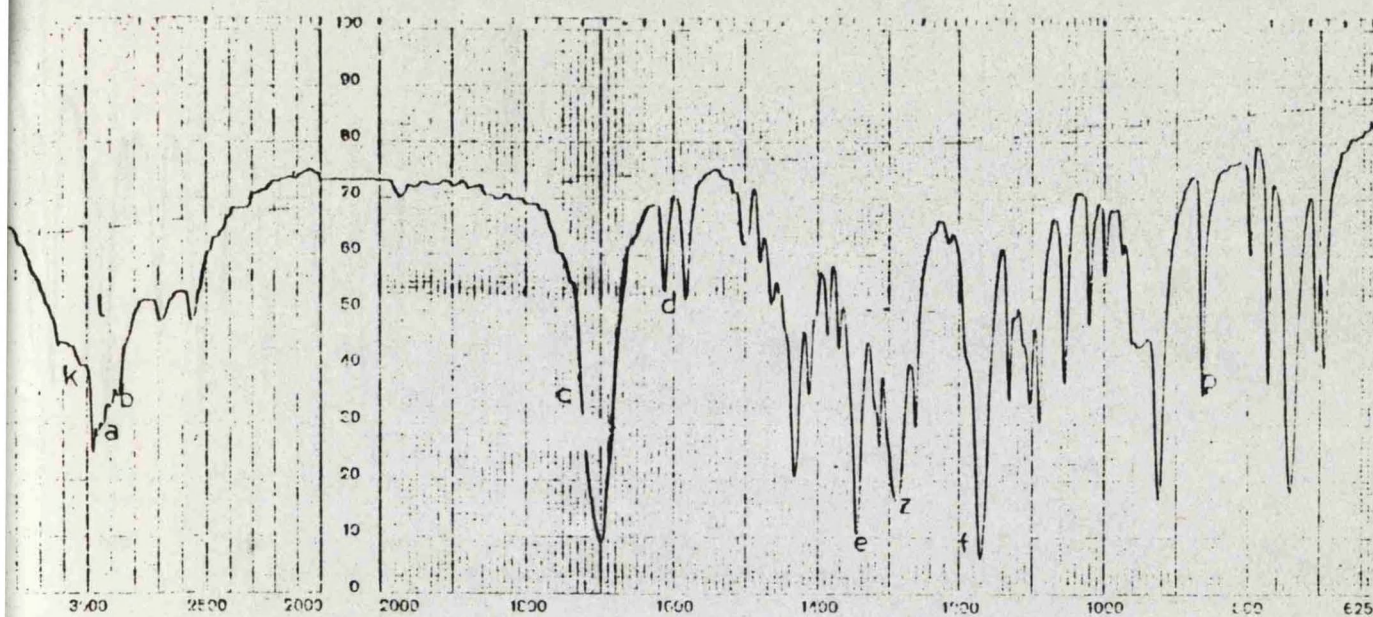
AUTO ☐ (250)
(500)
(2)
(.05)
SAMPLE: VII-5
SOLVENT: DMSO



DATE: 3-VII-79

OPERATOR:

SPECTRUM NO.

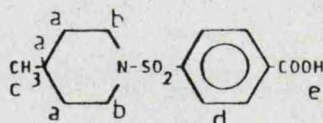


OFFSET (Hz) 150
 AMPLITUDE 5.0
 FILTER 10
 RATE (PPS) 10
 MANUAL
 SWEEP TIME (SEC) 10
 SWEEP WIDTH (Hz) 10
 FILTER 10
 RF POWER LEVEL 0.05

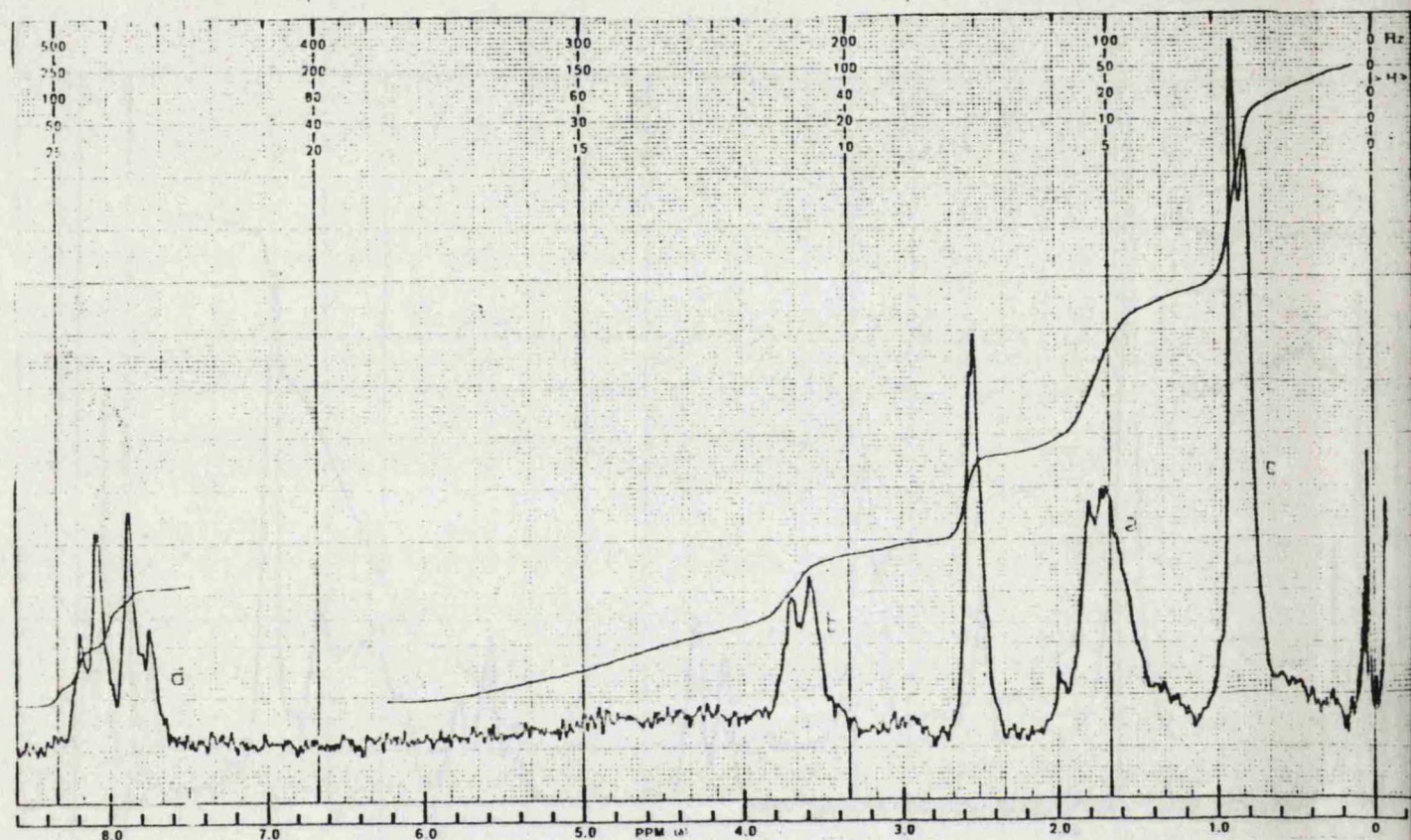
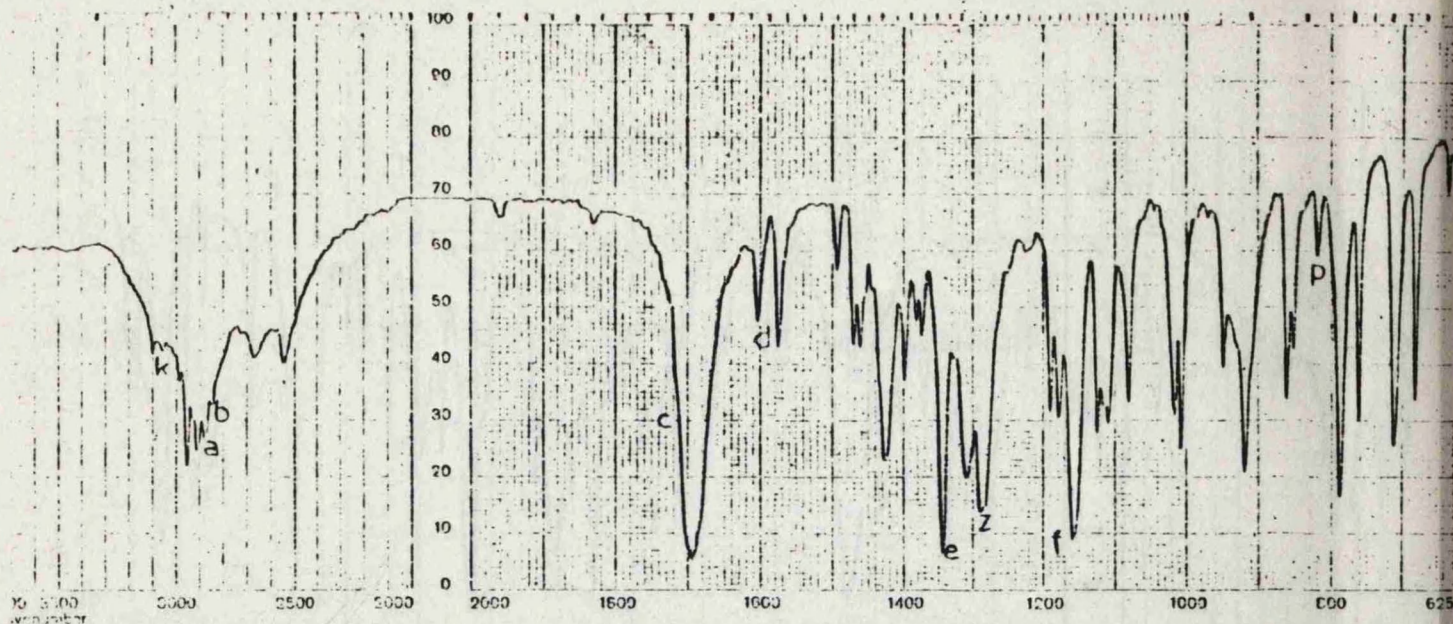
DATE: 24-X-78

AUTO (250)
 SAMPLE VII-6
 SOLVENT CH₃COOH
 DMSO

OPERATOR:



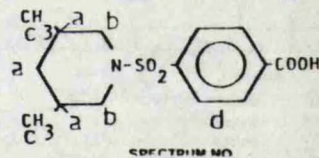
SPECTRUM NO.



SWEEP OFFSET(Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: 1.00
 INTEGRAL AMPLITUDE: 0.5
 SPINNING RATE(RPS): 0.2

MANUAL
 SWEEP TIME(SEC): 1.0
 SWEEP WIDTH(Hz): 1000
 FILTER: 1 2 3 4 5 6 7 8
 RF POWER LEVEL: 0.05

AUTO
 (250)
 (500)
 (2)
 (0.5)
 SAMPLE: VII-7
 SOLVENT: DMSO



DATE: 10-X-78

OPERATOR:

6.- BIBLIOGRAFIA

6.- BIBLIOGRAFIA

- (1).- HAMMETT, L.P., Physical Organic Chemistry. Cap. 7, Mac Grav-Hill.
Nueva York (1940). 2ª ed. (1970).
- (2).- HANSCH, C. y FUJITA, T., J. Amer. Chem. Soc. 86, 1616, (1964).
- (3).- OVERTON, E., Studien über die Harkose. G. Fisher. Jena. (1901).
- (4).- MEYER, H., Ach. Exp. Pathol. Pharmacol., 42, 109, (1899).
- (5).- FERGUSON, J., Proc. Royal. Soc., 127 B, 387, (1939).
- (6).- ALBERT, A., Selective Toxicity. Cap. 14. Methuen. Londres, (1963).
- (7).- RITCHIE, C.D. y SAYER, W.F., Progr. Phys. Org. Chem., 2, 323, (1964).
- (8).- HANSEN, O.R., Acta Chem. Scand., 16, 1593, (1962).
- (9).- ZAHRADNIK, R., Arch. int. Pharmacodyn. Ther., 125, 31, (1962).
- (10).- KOPECKÝ, J. y BOČEK, K., Experientia, 23, 125, (1967).
- (11).- FREE, S.H. y WILSON, J.W., J. Med. Chem., 7, 395, (1964).
- (12).- BAN, T. y FUJITA, T., J. Med. Chem., 12, 353, (1969).
- (13).- HANSCH, C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol. 3, p. 347,
Academic Press. Nueva York y Londres, (1967).
- (14).- KOPECKÝ, J., BOČEK, K. y VLACHOVA, D., Nature, 207, 981, (1965).
- (15).- PURCELL, W.P., J. Med. Chem., 2, 294, (1966).

- (16).- FULLEMAN, B., COURRIERE, P. y BERTHOD, J., J. Med. Chem., 17, 439, (1974).
- (17).- COLLANDER, R., Physiol. Plant., 7, 420, (1954).
- (18).- MILBORROW, B.V., y WILLIAMS, D.A., Physiol. Plant., 21, 902, (1968).
- (19).- HANSCH, C., DEUTSCH, E.W., y SMITH, R.W., J. Amer. Chem. Soc., 87, 2738, (1965).
- (20).- HANSCH, C., Accounts Chem. Res., 2, 232, (1969).
- (21).- HÉMETHY, G., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 6, 195, (1967).
- (22).- HANSCH, C., J. Med. Chem., 11, 920, (1968).
- (23).- HANSCH, C., y col., Mol. Pharmacol., 1, 205, (1965).
- (24).- HANSCH, C., y col., Mol. Pharmacol., 1, 87, (1965).
- (25).- SOLOWAY, A.H., y col., J. Pharmacol. Exp. Ther., 129, 310, (1960).
- (26).- PENNISTON, J.T., y col., Mol. Pharmacol., 5, 333, (1969).
- (27).- LEFFLER, J.E., y GRUNWALD, E., "Rates and Equilibria of Organic Reactions", John Wiley, Nueva York, (1963).
- (28).- CAMMARATA, A., J. Med. Chem., 11, 1111, (1968).
- (29).- PATON, W.D.H., Proc. Royal Soc., B 154, 21, (1961).
- (30).- ARIËNS, E.J., SIEMIS, A.H., van ROSSUM, J.H., Molecular Pharmacology (E.J. Ariëns Ed.), vol. 1, p. 136, Academic Press, Nueva York y Londres, (1964).

- (31).- PURCELL, W.P., BASS, G.E., CLAYTON, J.M., "Strategy of Drug Design",
p. 43-6, John Wiley & Sons, Nueva York. (1973).
- (32).- PURCELL, W.P., Quantum Chem. Biochem., 7, 37-41, (1974).
- (33).- PULLMAN, B., et al., J. Med. Chem., 17, 439, (1974).
- (34).- GREEN, J.P., et al., Adv. Med. Chem., 2, 1, (1973).
- (35).- INASA, J., FUJITA, T., HANSCH, C., J. Med. Chem., 8, 150, (1965).
- (36).- HYS, G.G., REKKER, R.F., Chim. Ter., 8, 521, (1973).
- (37).- HYS, G.G., REKKER, R.F., Chim. Ter., 2, 361, (1974).
- (38).- HANSCH, C., y col., J. Med. Chem., 18, 865, (1975).
- (39).- TUTT, H.S., Advances in Drug Research, 6, 1, Academic Press. Londres.
(1972).
- (40).- HANSCH, C., Intra-Science Chemistry Reports, 4, 257, (1970).
- (41).- HANSCH, C., Proc. 3rd Int. Pharmacol. Meet., 7, 141, (1963).
- (42).- HIGUCHI, T., y DAVIS, S.S., J. Pharm. Sci., 59, 1376, (1970).
- (43).- PURCELL, W.P., y CLAYTON, J.M., Ann. Repts Med. Chem., 1968, 314,
(1969).
- (44).- PURCELL, W.P., SINGER, J.A., SUNDARAN, K., y PARKS, G.L., "Quantita
tive Structure-Activity Relationships and Molecular
Orbitals in Medicinal Chemistry", in Medicinal Chemis

try, 3rd ed., Chapter 10, A. Burger, Ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, (1970).

- (45).- HANSCH, C., in Drug Design, vol. I, E.J. Ariens, Ed., Academic Press, Inc., New York, in press.
- (46).- HANSCH, C., MUIR, R.H., FUJITA, T., MALONEY, P.P., GEIGER, F., y STREICH, M., J. Amer. Chem. Soc., 95, 2817, (1970).
- (47).- COATS, E., GLAVE, W.R., y HANSCH, C., J. Med. Chem., 13, 213, (1970).
- (48).- DEUTSCH, E.W., y HANSCH, C., Nature, 211, 75, (1966).
- (49).- FUJITA, T., y HANSCH, C., J. Med. Chem., 10, 921, (1967).
- (50).- FUJITA, T., IWASA, J., y HANSCH, C., J. Amer. Chem. Soc., 86, 5175, (1964).
- (51).- HANSCH, C., J. Med. Chem., 13, 964, (1970).
- (52).- HANSCH, C., J. Org. Chem., 35, 620, (1970).
- (53).- HANSCH, C., y ANDERSON, S.M., J. Org. Chem., 32, 2583, (1967).
- (54).- HANSCH, C., y DEUTSCH, E.W., Biochim. Biophys. Acta, 112, 381, (1966).
- (55).- HANSCH, C., y DEUTSCH, E.W., J. Med. Chem., 8, 705, (1965).
- (56).- HANSCH, C., y VON KAULIA, K.H., Biochem. Pharmacol., 12, 2123, (1970).
- (57).- HANSCH, C., y COATS, E., J. Pharm. Sci. 59, 731, (1970).
- (58).- HANSCH, C., y KERLEY, R., J. Med. Chem., 13, 957, (1970).

- (59).- HANSCH, C., y HELMER, F., J. Polymer Sci., Part A-1, 6, 3295, (1968).
- (60).- HANSCH, C., y LIEH, E.J., Biochem. Pharmacol., 17, 709, (1968).
- (61).- HANSCH, C., y DEUTSCH, E.W., Biochem. Biophys. Acta, 126, 117, (1966).
- (62).- HANSCH, C., y STEWARD, A.R., J. Med. Chem., 7, 691, (1964).
- (63).- HANSCH, C., KLEMS, K., y LAWRENCE, G.L., J. Amer. Chem. Soc., 87,
5770, (1965).
- (64).- HANSCH, C., STEWARD, A.R., y INASA, J., Mol. Pharmacol., 1, 87, (1965)
- (65).- HANSCH, C., LIEH, E.J., y HELMER, F., Arch. Biochem. Biophys., 128,
319, (1963).
- (66).- HANSCH, C., KUTTER, E., y LEO, A., J. Med. Chem., 12, 746, (1969).
- (67).- HANSCH, C., STEWARD, A.R., INASA, J., y DEUTSCH, E.W., Mol. Pharmacol.,
1, 205, (1965).
- (68).- HELMER, F., KLEMS, K., y HANSCH, C., Biochemistry, 1, 2358, (1968).
- (69).- CHARFON, H., J. Amer. Chem. Soc., 91, 615, (1969).
- (70).- KUTTER, E., y HANSCH, C., Arch. Biochem. Biophys., 135, 126, (1969).
- (71).- KUTTER, E., y HANSCH, C., J. Med. Chem., 12, 647, (1969).
- (72).- LIEH, E.J., HANSCH, C., y ANDERSON, S.H., J. Med. Chem., 11, 430,
(1968).
- (73).- MILLER, E., y HANSCH, C., J. Pharm. Sci., 56, 92, (1967).

- (74).- GREEN, J., y HARCHUKIEWICZ, S., J. Chromatogr., 10, 389, (1963).
- (75).- TAFT, R.W., in Steric Effects in Organic Chemistry, BENJAM, H.S., Ed., p.556, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, (1956).
- (76).- HANSCH, C., Ann. Repts. Med. Chem., 1967, 348, (1968).
- (77).- CAMMARATA, A., YAU, S.J., COLLETT, J.H., y MARTIN, A.H., Mol. Pharmacol., 6, 61, (1970).
- (78).- CAMMARATA, A., y YAU, S.J., J. Med. Chem., 13, 93, (1970).
- (79).- FULLER, R.W., MARSH, M.M., y MILLS, J., J. Med. Chem., 11, 397, (1968).
- (80).- ALLEN, R.C., CARLSON, G.B., y CAVALLETO, C.J., J. Med. Chem., 13, 999, (1970).
- (81).- CAMMARATA, A., J. Med. Chem., 10, 525, (1967).
- (82).- CAMMARATA, A., J. Med. Chem., 12, 314, (1969).
- (83).- CLAYTON, J.H., y PURCELL, W.P., J. Med. Chem., 12, 1087, (1969).
- (84).- FUJITA, T., J. Med. Chem., 2, 797, (1966).
- (85).- FUKUTO, T.R., METCALF, R.L., JONES, R.L., y MYERS, R.O., J. Agr. Food Chem., 17, 923, (1969).
- (86).- GARRETT, E.R., WRIGHT, O.K., MILLER, G.H., y SMITH, K.D., J. Med. Chem. 2, 203, (1966).
- (87).- HEISLER, H.C., Biochim. Biophys. Acta, 63, 46, (1962).

- (88).- HERMANN, R.B., CULP, H.W., McMAHON, R.E., y MARSH, M.M., J. Med. Chem., 12, 749, (1969).
- (89).- JONES, R.L., METCALF, R.L., y FUKUTO, T.R., J. Econ. Entomol., 62, 801, (1969).
- (90).- JORGENSEN, E.C., y REID, J.W., J. Med. Chem., 8, 533, (1965).
- (91).- JORGENSEN, E.C., MULHAUSER, R.O., y WILAY, R.A., J. Med. Chem., 12, 689, (1969).
- (92).- KAKIYA, N., YATA, N., KAMADA, A., y AOKI, M., Chem. Pharm. Bull., 18, 191, (1970).
- (93).- KAKIYA, N., YATA, N., KAMADA, A., y AOKI, M., Chem. Pharm. Bull., 17, 2558, (1969).
- (94).- LIEN, E.J., HUSSAIN, M., y TONG, G.L., J. Pharm. Sci., 59, 865, (1970).
- (95).- LIEN, E.J., HUSSAIN, M., y GOLDEN, P., J. Med. Chem., 13, 623, (1970).
- (96).- SASAKI, Y., SUZUKI, M., Chem. Pharm. Bull., 17, 1569, (1969).
- (97).- SCHAEFFER, H.J., JOHNSON, R.N., ODIN, E., y HANSCH, C., J. Med. Chem., 13, 452, (1970).
- (98).- TUTTE, H., J. Med. Chem., 13, 43, (1970).
- (99).- YAMAZAKI, H., KAKIYA, N., MORISHITA, T., KAMADA, A., y AOKI, M., Chem. Pharm. Bull., 18, 703, (1970).

- (100).- GARRETT, E.R., MIELCK, J.B., SEYDEL, J.K., y KESSLER, H.J., J. Med. Chem., 12, 740, (1969).
- (101).- HAMOR, G.H., y LIEN, E.J., Il Farmaco, Ed. Sci., 24, 704, (1969).
- (102).- HANSCH, C., y ANDERSON, S.M., J. Med. Chem., 10, 745, (1967).
- (103).- HANSCH, C., STEWARD, A.R., y IWASA, J., J. Med. Chem., 8, 868, (1965).
- (104).- HANSCH, C., QUINLAN, J.E., y LAWRENCE, G.L., J. Org. Chem., 33, 347, (1968).
- (105).- HANSCH, C., STEWARD, A.R., ANDERSON, S.M., y RENTLEY, D., J. Med. Chem., 11, 1, (1968).
- (106).- HUSSAIN, M.H., y LIEN, E.J., J. Med. Chem., 14, 138, (1971).
- (107).- KLEIS, K., HANSCH, C., y MOORE, L., Biochemistry, 5, 2602, (1966).
- (108).- KUTTER, E., HERZ, A., TESCHENACHER, H.J., y HESS, R., J. Med. Chem., 13, 801, (1970).
- (109).- LIEN, E.J., J. Med. Chem., 13, 1139, (1970).
- (110).- LIEN, E.J., Am. J. Pharm. Educ., 33, 368, (1969).
- (111).- LIEN, E.J., y HANSCH, C., J. Pharm. Sci., 57, 1027, (1968).
- (112).- LIEN, E.J., J. Agr. Food Chem., 17, 1265, (1969).
- (113).- HILBORROW, B.V., y WILLIAMS, D.A., Physio. Plant, 21, 902, (1968).
- (114).- ROGERS, K.E., y CAMMARATA, A., J. Med. Chem., 12, 692, (1969).

- (115).-- ROGERS, K.E., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 130, 1140, (1969).
- (116).-- SMITH, H.W., J. Phys. Chem., 25, 605, (1921).
- (117).-- SMITH, H.W., J. Phys. Chem., 25, 204, (1921).
- (118).-- LEO, A., HANSCH, C., y CHURCH, C., J. Med. Chem., 12, 766, (1969).
- (119).-- CRAIG, P.N., CALDWELL, H.C., y GROVES, W.G., J. Med. Chem., 13,
1079, (1970).
- (120).-- HANSCH, C., y KERLEY, R., Chem. Ind., (London), 294, (1969).
- (121).-- KAKIYA, H., AOKI, M., KANADA, A., y YATA, N., Chem. Pharm. Bull.,
17, 1010, (1969).
- (122).-- CAMMARATA, A., y YAU, S.J., J. Polymer Sci., Part A-1, 8, 1303,
(1970).
- (123).-- JAFFE, H.H., Chem. Rev., 53, 191, (1953).
- (124).-- LEFFLER, J.E., y GRUNWALD, E., "Rates and Equilibria of Organic
Reactions", John Wiley and Sons, Inc., Nueva York,
(1963).
- (125).-- McDANIEL, D.H., y BROWN, H.C., J. Org. Chem., 23, 420, (1958).
- (126).-- WELLS, P.R., "Linear Free Energy Relationships", Academic Press,
Nueva York, (1968).
- (127).-- YUKAWA, Y., y TSUBO, Y., J. Chem. Soc. Japan (Pure Chemistry Section)
86, 873, (1965).

- (128).- HANLETT, L.P., Chem. Rev., 17, 125, (1935).
- (129).- LIEN, B.J., Drug Intell. Clin. Pharm., 4, 7, (1970).
- (130).- TUTE, M.S., J. Med. Chem., 13, 48, (1970).
- (131).- YAMAMOTO, T., OTSU, T., Chem. Ind. (London), 787, (1967).
- (132).- SWAIN, C.G., y LUPTON, E.C., J. Amer. Chem. Soc., 20, 4323, (1968).
- (133).- CRAIG, P.N., J. Med. Chem., 14, 680, (1971).
- (134).- HANSCH, C., y DUHN, W.J., J. Pharm. Sci., 61, 1, (1972).
- (135).- HANLETT, L.P., J. Amer. Chem. Soc., 59, 96, (1937).
- (136).- HANSCH, C., Il Farmaco, Ed. Sci., 23, 193, (1968).
- (137).- TOPLISS, J.G., J. Med. Chem., 15, 1006, (1972).
- (138).- TOPLISS, J.G., J. Med. Chem., 20, 463, (1976).
- (139).- HANSCH, C., y col., J. Med. Chem., 16, 1207, (1973).
- (140).- HANSCH, C., y col., J. Med. Chem., 20, 1420, (1977).
- (141).- CHARTON, M., J. Org. Chem., 29, 122, (1964).
- (142).- CHARTON, M., J. Org. Chem., 28, 3121, (1963).
- (143).- FARLEY, G.B., PERRIN, D.D., Quart. Rev. Chem. Soc., 20, 75, (1966).
- (144).- BECKEN, H. van, VERHADE, P.J., y LEPSTER, B.H., Rec. Trav. Chim., Pays-Bas, 78, 815, (1959).

- (145).- FARMING, A.C., y HALL, B., "Sterics Effects inconjugated Systems", Academic Press, Nueva York, (1958).
- (146).- HINE, J., "Physical Organic Chemistry", Mc Graw Hill, Nueva York, (1962).
- (147).- BORRACHERO, J., "Reumatología Clínica", Ed. Oteo, Madrid, (1972).
- (148).- AUQUIER, L., y PAOLAGGI, J.B., Press. Therm. et Clin., 107, (1970).
- (149).- LORENZO-VELAZQUEZ, B., "Terapéutica con sus fundamentos de Farmacología experimental", Ed. Cient. Médica, (1977).
- (150).- U.S. Patent nº 2.608.507 (26 - 8 - 1952).
- (151).- ZAKI, J., J. Chem. Soc., 2269, (1930).
- (152).- Ulich, L., y ADAMS, S., J. Amer. Chem. Soc., 43, 664, (1921).
- (153).- SHEDDECOR, G.W., y COCHRAN, W.G., "Métodos estadísticos", 6ª ed., C.E.C.S.A., México D.F., (1975).

